

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2001-328938
(P2001-328938A)

(43) 公開日 平成13年11月27日 (2001. 11. 27)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード* (参考)
A 6 1 K	31/417	A 6 1 K 31/417	4 C 0 6 3
	31/495	31/495	4 C 0 8 6
	31/496	31/496	
	31/497	31/497	
	31/506	31/506	

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 33 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2001-69833 (P2001-69833)	(71) 出願人	000006677 山之内製薬株式会社 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
(22) 出願日	平成13年3月13日 (2001. 3. 13)	(72) 発明者	谷口 伸明 茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株 式会社内
(31) 優先権主張番号	特願2000-75008 (P2000-75008)	(72) 発明者	木野山 功 茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株 式会社内
(32) 優先日	平成12年3月17日 (2000. 3. 17)	(74) 代理人	100089200 弁理士 長井 省三 (外2名)
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 シアノフェニル誘導体を有効成分とする医薬

(57) 【要約】

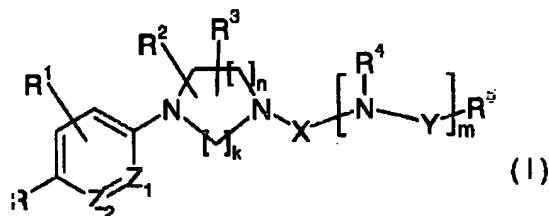
【課題】 抗アンドロゲン作用を有し、前立腺癌、前立腺肥大症等の予防又は治療に有用なシアノフェニル誘導体を有効成分とする医薬。

【解決手段】 本願は、置換基を有していてもよいアリール又はヘテロ環等を有する置換カルバモイル又は置換スルファモイル基がピペラジン環上の窒素原子に結合したピペラジノ置換新規シアノフェニル誘導体に関する。本願化合物は抗アンドロゲン作用を有し、前立腺癌、前立腺肥大症等の予防又は治療に有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】下記一般式(1)で示されるシアノフェニル誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬。

【化1】



(式中の記号は、以下の意味を示す。)

R: シアノ又はニトロ基

R¹: 水素原子, ハロゲン原子, シアノ, ハロゲン低級アルキル, ニトロ, カルボキシル, 低級アルキル, R⁶-A-, R⁷-S(O)_p-, 低級アルキル-C(=O)-又は低級アルキル-O-C(=O)-基

R², R³, R⁴: 同一又は異なって水素原子, 低級アルキル基, 1又は2個の低級アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基, 低級アルキル-C(=O)-又は低級アルキル-O-C(=O)-基

なお, R², R³は環上の任意の炭素原子に結合する。

R⁵: 低級アルキル, アリール-低級アルキル-O-, カルボキシル, 低級アルキル-O-C(=O)-, 低級アルキル基で1又は2置換されていてもよいアミド, 又は置換基を有していてもよいアリール, ヘテロ環, 若しくはシクロアルキル基, 若しくはN(R¹³)R¹⁴-低級アルキル-O-

但し, m=1のとき, R⁴とR⁵が一体となって他のヘテロ原子を有していてもよい5又は6員ヘテロ環を形成しても良い

R⁶: ハロゲン低級アルキル, アリール, 又は, N(R⁹)R¹⁰, OH若しくは低級アルキル-O-で置換されていてもよい低級アルキル

R⁷: 低級アルキル, アリール, 又はN(R¹¹)R¹²-

R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴: 同一又は異なって水素, 低級アルキル, 又はアリール

但し, R⁶及びR⁸, R⁹及びR¹⁰, 又はR¹³及びR¹⁴はそれぞれ一体となって他のヘテロ原子を有していてもよく置換基を有していてもよい含窒素シクロアルキルを形成することができる

k又はn: 同一又は異なって1, 2又は3

m: 0又は1

p: 0, 1又は2

A: 酸素原子, 又はNR⁸

X=-C(=O)-, -C(=S)-, 又は-S(O)₂-基

Y: 結合, 低級アルキレン, -C(=O)-, 又は-S(O)₂-基

但し, R⁵が低級アルキル基のときは, Yは低級アルキレン以外の基を示す。Z₁又はZ₂: 同一又は異なってC H又は窒素原子

但し, R¹が水素原子のときは, R², R³の少なくとも一方は低級アルキルである。)

【請求項2】請求項1記載の医薬を有効成分とする抗アンドロゲン剤

【請求項3】請求項1記載の医薬を有効成分とするアンドロゲンが増悪因子として関与する疾患の治療又は予防剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、医薬、殊に抗アンドロゲン薬として有用な、新規シアノフェニル誘導体又はその塩を有効成分とする医薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】ステロイドホルモンの一種であるアンドロゲンは精巣や副腎皮質から分泌され、男性ホルモン作用を引き起こす。アンドロゲンは標的細胞内に取り込まれて、アンドロゲン受容体に作用し、アンドロゲンが結合した該受容体は2量体を形成する。次いでこの2量体がDNA上のアンドロゲンレスポンスエレメントに結合してm-RNAの合成を促進し、アンドロゲン作用を司るタンパクを誘導する事により、生体内で種々の作用を発現させる(Prostate Suppl., 6, 1996, 45-51, Trends in Endocrinology and Metabolism, 1998, 9(8), 317-324)。

【0003】アンドロゲンが増悪因子となる疾患には、前立腺癌、前立腺肥大症、男性化症、多毛症、禿頭症、ざ瘡、脂漏等が挙げられる。よって、これらアンドロゲンが関与する疾患の治療には、抗アンドロゲン剤が使用されている。現在臨床で用いられている抗アンドロゲン剤としては、基質類似のステロイド骨格を有する化合物と、非ステロイド骨格を有する化合物が知られている。前者としてクロルマジノンアセテート等が知られているが、これらの化合物は、構造類似の他のステロイドとの作用分離が十分でないため、血中ホルモンレベルの変動をきたし、リビドーの低下等重大な副作用を生じる事が知られている(Jpn.J.Clin.Oncol., 1993, 23(3), 178-185)。一方非ステロイド骨格を有する化合物として、フルタミド(特開昭 49-81332)、ビカルタミド(GB 8221421, WO 95/19770)等のアシルアニリド誘導体が公知であるが、これらは抗アンドロゲン作用が十分でない。そのため前立腺ガンの治療においてはLH-RHアゴニストとの併用療法が一般的である(Nipponrinsho, 1998, 56(8), 2124-2128)。ピペラジノシアノフェニル骨格を有する化合物としてはWO95/25443にオキシトシン及びバソプレシン受容体拮抗作用を有する物質が、WO96/02525号に5HTレセプター拮抗作用を示す物質が、DE 4234295には細胞間相互作用阻害剤として、WO97

/2245には細胞接着阻害剤の製造中間体として、W098/00402及びW098/21648には抗癌作用を有する物質が開示されているが、抗アンドロゲン作用については何ら開示も示唆もされていない。

【0004】

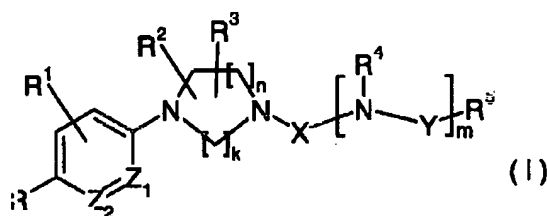
【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、強力な抗アンドロゲン作用を有する新規シアノフェニル誘導体及びその製薬学的に許容される塩を含有する医薬を提供することである。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、既存の抗アンドロゲン剤に付随する上述の問題点を解決するべく鋭意研究を行ったところ、意外にも置換カルバモイル又は置換スルファモイル基が結合した新規シアノフェニル誘導体が強い抗アンドロゲン作用を有し、良好な経口活性を有する事を見出し本発明を完成させるに至った。即ち、本発明は下記一般式（I）で示されるシアノフェニル誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬に関する。

【0006】

【化2】



（式中の記号は、以下の意味を示す。）

R：シアノ又はニトロ基

R¹：水素原子、ハロゲン原子、シアノ、ハロゲン低級アルキル、ニトロ、カルボキシル、低級アルキル、R⁶-A-、R⁷-S(O)_p-、低級アルキル-C(=O)-又は低級アルキル-O-C(=O)-基

R², R³, R⁴：同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、1又は2個の低級アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、低級アルキル-C(=O)-又は低級アルキル-O-C(=O)-基

なお、R², R³は環上の任意の炭素原子に結合する。

R⁵：低級アルキル、アリール-低級アルキル-O-、カルボキシル、低級アルキル-O-C(=O)-、低級アルキル基で1又は2置換されていてもよいアミド、又は置換基を有していてもよいアリール、ヘテロ環、若しくはシクロアルキル基、若しくはN(R¹³)R¹⁴-低級アルキル-O-

但し、m=1のとき、R⁴とR⁵が一体となって他のヘテロ原子を有していてもよい5又は6員ヘテロ環を形成してもよい

R⁶：ハロゲン低級アルキル、アリール、又は、N

(R⁹)R¹⁰、OH若しくは低級アルキル-O-で置換

されていてもよい低級アルキル

R⁷：低級アルキル、アリール、又はN(R¹¹)R¹²-R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴：同一又は異なって水素、低級アルキル、又はアリール

但し、R⁶及びR⁸, R⁹及びR¹⁰, 又はR¹³及びR¹⁴はそれぞれ一体となって他のヘテロ原子を有していてもよく置換基を有していてもよい含窒素シクロアルキルを形成することができる

k又はn：同一又は異なって1, 2又は3

m：0又は1

p：0, 1又は2

A：酸素原子、又はNR⁸

X=-C(=O)-, -C(=S)-, 又は-S(O)₂-基

Y：結合、低級アルキレン、-C(=O)-, 又は-S(O)₂-基

但し、R⁵が低級アルキル基のときは、Yは低級アルキレン以外の基を示す。Z₁又はZ₂：同一又は異なってCH又は窒素原子

但し、R¹が水素原子のときは、R², R³の少なくとも一方は低級アルキルである。）

【0007】好ましくは、m=0のとき、R², R³の少なくとも一方は低級アルキルである一般式（I）で示されるシアノフェニル誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬；好ましくは、Rがシアノ基である一般式（I）で示されるシアノフェニル誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬；好ましくは、R¹がハロゲン原子、シアノ、ハロゲン低級アルキル、ニトロ又は低級アルキル-O-；R², R³：少なくとも一方は低級アルキル基；R⁴：水素原子、低級アルキル基；R⁵：置換基を有していてもよいアリール、ヘテロ環、若しくはシクロアルキル基；kは2, nは1；mは1, Xは-C(=O)-基；Yは結合；Z₁又はZ₂は共にCHを意味する一般式（I）で示されるシアノフェニル誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬；更に好ましくは、R⁵の置換基を有していてもよいアリール、ヘテロ環、若しくはシクロアルキル基の置換基が、ハロゲン原子、ハロゲン低級アルキル、低級アルキル、低級アルキル-O-, 低級アルキル-S-, 低級アルキル-S(O)-, 低級アルキル-S(O)₂-, 1又は2個の低級アルキルで置換されていてもよいスルファモイル、ハロゲン低級アルキル-O-, シアノ、ニトロ、オキソ(=O), 低級アルキル-C(=O)-, アリール-C(=O)-, 1又は2個の低級アルキル若しくは低級アルキル-C(=O)-若しくは低級アルキル-O-C(=O)-で置換されていてもよいアミノ、アリール-O-, アミノ-O-, 低級アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、カルボキシル、低級アルキル-O-C(=O)-, ヘテロ環又はOH基からなる群から選択される基である

一般式 (I) で示されるシアノフェニル誘導体その製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬；最も好ましくは、(2R, 5S)-4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-N-(6-メトキシ-3-ピリジル)-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド；(2R, 5S)-N-(2-アミノピリミジン-4-イル)-4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド；(2R, 5S)-4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-2,5-ジメチル-N-(6-トリフルオロメチル-3-ピリジル)ピペラジン-1-カルボキサミド；(2R, 5S)-4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-N-(2-フルオロ-4-ピリジル)-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド；(2R, 5S)-N-(2-ブロモ-4-ピリジル)-4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミドから選択される化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬；【0008】更に好ましくは、一般式 (I) で示されるシアノフェニル誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とするアンドロゲンが増悪因子となる疾患の治療剤であり、アンドロゲンが増悪因子となる疾患としては、前立腺癌、前立腺肥大症、男性化症、多毛症、禿頭症、ざ瘡、脂漏等である。最も好ましくは、一般式 (I) で示されるシアノフェニル誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする前立腺癌、前立腺肥大症の治療のための医薬組成物である。

【0009】

【発明の実施の形態】一般式 (I) で示される化合物について更に説明すると、次の通りである。本明細書の一般式の定義において、特に断らない限り「低級」なる用語は炭素数が1乃至6個の直鎖又は分枝状の炭素鎖を意味する。R²又はR³は、窒素原子2個を含む飽和環上の任意の同一又は異なった炭素原子に結合する。置換基を有していてもよいアリール、ヘテロ環、若しくはシクロアルキル基は、環上に1乃至3個の置換基を有していてもよく、好ましくは、ハロゲン原子、ハロゲノ低級アルキル、低級アルキル、低級アルキル-O-、低級アルキル-S-、低級アルキル-S(=O)-、低級アルキル-S(O)₂-、1又は2個の低級アルキルで置換されていてもよいスルファモイル、ハロゲノ低級アルキル-O-、シアノ、ニトロ、オキソ(=O)、低級アルキル-C(=O)-、アリール-C(=O)-、1又は2個の低級アルキル若しくは低級アルキル-C(=O)-若しくは低級アルキル-O-C(=O)-で置換されていてもよいアミノ、アリール-O-、アミノ-O-、低級アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、カルボキシル、低級アルキル-O-C(=O)-、置換基を有していてもよいヘテロ環又はOH基である。「低級アル

キル」は直鎖状または分枝状の炭素数1〜6の低級アルキル基が好ましく、たとえばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルなどがあげられる。置換基を有してもよい低級アルキル基-O-の置換基は、アリール基等の置換基があげられる。「低級アルキレン」は直鎖状または分枝状の炭素数1〜6の低級アルキレン基が好ましく、たとえばメチレン、エチレン、プロピレン、イソプロピレン、ブチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレンなどがあげられ、好ましくは炭素数1〜3のアルキレンである。「アリール」は炭素数6〜12の芳香族炭素水素基が好ましく、たとえばフェニル、 α -ナフチル、 β -ナフチル、ビフェニルなどがあげられる。更には、炭素数6〜10のものが好ましい。「ハロゲン原子」としてはたとえば、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素原子などがあげられる。

【0010】「ハロゲノ低級アルキル」の低級アルキル基は上記のC₁₋₆アルキル基が好ましく、ハロゲノC₁₋₆アルキル基としてはたとえば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、2-フルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2-クロロエチル、2,2-ジクロロエチル、2,2,2-トリクロロエチル、2-ブロモエチル、2-ヨードエチルなどがあげられ、トリフルオロメチルが好ましい。「シクロアルキル基」は炭素数3〜10からなる3〜8員脂環式炭化水素基が好ましく、たとえばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどがあげられる。「ヘテロ環」とは、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選択されるヘテロ原子1乃至4個を含む5又は6員ヘテロアリール基或いは飽和ヘテロ環、または、ベンゼン環や他のヘテロ環と縮合した2環系ヘテロアリール基、を意味し、該ヘテロアリールとしては、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアゾール、チオフェン、チオピラン、フラン、ピラン、ジオキサラン、チアゾール、イソチアゾール、チアジアゾール、チアジン、オキサゾール、イソキサゾール、オキサジアゾール、フラザン、ジオキサゾール、オキサジン、オキサジアジン、ジオキサジン等が挙げられ、飽和ヘテロ環としては、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリル基等が挙げられ、縮合したヘテロアリールとしてはインドール、イソインドール、インダゾール、キノリン、キナゾリン、キノキサリン、イソキノリン、ベンゾイミダゾール、ベンゾチオフェン、ベンゾチアゾール、ベンゾフラン、ベンゾフラザン、イミダゾピリジン、イミダゾピラジン、ピリドピリジン、フタラジン、ナフチリジン、インドリジン、プリン、キ

ノリジン、シンノリン、イソクロマン、クロマン等が挙げられる。好ましくは、ピリジン、ピリミジン、チオフェン、フラン等の窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選択されるヘテロ原子1乃至2個を含む5又は6員ヘテロアリアル基である。

【0011】「 $m=1$ のとき、 R^4 と R^5 が一体となって他のヘテロ原子を有していてもよい5又は6員ヘテロ環を形成しても良い」とは、 R^4 が結合している窒素原子の他に、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選択されるヘテロ原子1乃至3個を含む5又は6員ヘテロアリアル基或いは飽和ヘテロ環を意味し、オキソ基等の置換基を有していてもよい。具体的には該ヘテロアリアルとしては、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアゾール等が、飽和ヘテロ環としては、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリル基、チオモルホリル、1, 4-ジアゼパン、チオモルホリン-1-オキシド、チオモルホリン-1, 1-ジオキシド、1, 4-オキサゼパン基等が挙げられる。好ましくは R^4 が結合している窒素原子の他に、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選択されるヘテロ原子1個を含む5又は6員飽和ヘテロ環であり、更に好ましくはチオモルホリノ基である。「 R^6 及び R^8 、 R^9 及び R^{10} 、又は R^{13} 及び R^{14} はそれぞれ一体となって他のヘテロ原子を有していてもよく置換基を有していてもよい含窒素シクロアルキル」とは、 R^6 及び R^8 、 R^9 及び R^{10} 、又は R^{13} 及び R^{14} が結合している窒素原子の他に、他のヘテロ原子として窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選択されるヘテロ原子1個を含んでいてもよい5又は6員飽和ヘテロ環であり、オキソ基、低級アルキル、アリアル等の置換基を1-2個有していてもよい。好ましくは、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ、ピペラジン、チオモルホリノ基である。本発明化合物において3級アミン又はスルフィドを有する化合物は当該窒素原子又は硫黄原子が適当な酸化段階にオキシド化されていてもよく、それらのオキ

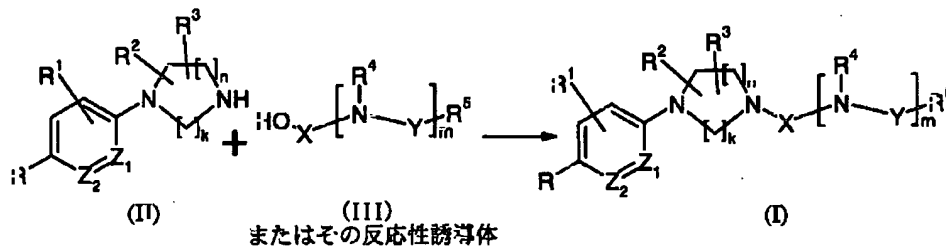
シド化誘導体をすべて包含するものである。

【0012】本発明化合物(I)は、アミド結合に基づく幾何異性体が存在する。置換基の種類によっては、1個乃至複数個の炭素、窒素、硫黄等の不斉中心や軸不斉を有する場合もあり、これに基づく(R)体、(S)体等の光学異性体、ラセミ体、ジアステレオマー等が存在する。また、置換基の種類によっては、二重結合を有するので、(Z)体、(E)体等や、さらにシクロヘキサン等に基づくシス体、トランス体等の幾何異性体が存在する。本発明は、これらの異性体の分離されたものあるいは混合物を全て包含する。本発明化合物は塩を形成する。具体的には、無機酸若しくは有機酸との酸付加塩、あるいは無機若しくは有機塩基との塩であり、製薬学的に許容しうる塩が好ましい。これらの塩としては、具体的には塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸若しくは燐酸等の鉱酸、またはギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸若しくは、トルエンスルホン酸等の有機酸、又はアスパラギン酸若しくはグルタミン酸などの酸性アミノ酸との付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム、リチウムなど無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミンなどの有機塩基、リジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸との塩等を挙げることが出来る。更に4級アンモニウム塩であることもできる。4級アンモニウム塩は、具体的には低級アルキルハライド、低級アルキルトリフラート、低級アルキルトシラートまたはベンジルハライド等であり、好ましくはメチルヨージドまたはベンジルクロリド等である。更に、本発明化合物は水和物、エタノール等との溶媒和物や結晶多形を形成することができる。

【0013】(製造法)

第一製法

【化3】



(式中の記号は、前記のとおりである。)

本製造法は、一般式(II)で示される置換アミン又はその塩と、一般式(III)で示される化合物又はその反応性誘導体とを反応させ、保護基を有するときは保護基を除去する事により本発明化合物(I)を製造する方法である。化合物(III)の反応性誘導体としては、カルボン酸のメチルエステル、エチルエステル、イソブ

チルエステル、tert-ブチルエステル、などの通常のエステル、p-ニトロフェニルエステルなどのフェニルエステル、酸クロリド、酸ブロミドの如き酸ハライド、酸アジド、2, 4-ジニトロフェノールなどのフェノール系化合物や1-ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)などのN-ヒドロキシアミン系化合物等と反応させて得られる活性

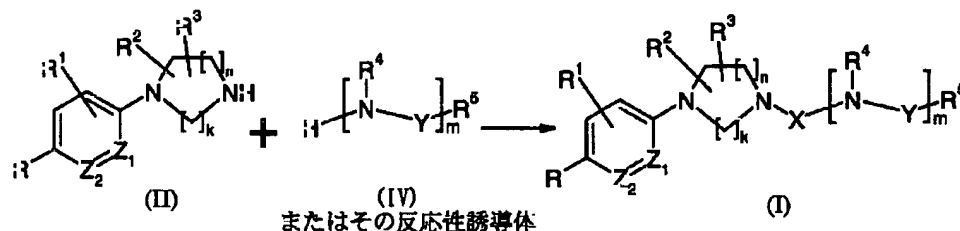
エステル、対称型酸無水物、アルキル炭酸ハライドなどのハロカルボン酸アルキルエステルやピバロイルハライドなどと反応させて得られる有機酸系混合酸無水物や、トリフェニルホスフィンなどの有機燐化合物とN-ブロモスクシンイミド等の活性化剤の組み合わせで得られる燐酸系の混合酸無水物などの混合酸無水物、スルホニルクロリド、イソシアナートが挙げられる。

【0014】またカルボン酸を遊離酸で反応させるとき、又は活性エステルを単離せずに反応させる時など、ジクロロヘキシルカルボジイミド(DCC)、カルボニルジイミダゾール、ジフェニルホスホリルアジド、ジエチルホスホリルシアニドや1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(WSC)等の縮合剤を使用するのが好適である。特に本発明においては酸クロリド法、活性エステル化剤との共存下に反応させる方法、イソシアナート及びチオイソシアナートとの縮合反応が有利である。尚、イソシアナートは、カルボン酸、アミド、酸ヒドラジド等のカルボン酸誘導体から既知の転移反応を利用することにより合成することが出来る。カルボン酸からイソシアナートに変換する際は、一旦酸クロリドや混合酸無水物等に変換した後アジ化ナトリウム等と反応させ、酸アジドを得、ついで加熱等によりイソシアナートへと変換する方法が有利である。またこの際ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)等を使用すると一挙にイソシアナートへと変換が可能である。また、カルボン酸および(I I)共存下にDPPAを作用させることにより(I)を得ることも可能である。一方、対応するアミン誘導体をホスゲン、またはホスゲン等価体と反応させ、イソシアナートとする事も可能である。このような等価体としてホスゲンダイマー、トリホスゲン、カルボニルジイミダゾールや、ジtert-ブチルジカルボナート(DIBOC)および4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン(DMAP)の

組み合わせ等が挙げられる。またチオイソシアナートも、チオホスゲンやチオカルボニルジイミダゾール等を利用した公知の反応を利用することにより、合成可能である。また、対応するアミン誘導体を、一旦フェニルカーボナートに代表される脱離基を有する活性な中間体に誘導した後、(I I)と反応させる事により(I)を得ることもできる。反応は使用する反応性誘導体や縮合剤などによっても異なるが、通常ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、酢酸エチルエステル等のエステル類、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドンやジメチルイミダゾリジノン等の反応に不活性な有機溶媒中、反応性誘導体によっては冷却下、冷却下乃至室温下、又は室温乃至加熱下に行われる。

【0015】尚、反応に際して、置換アミン(I I)を過剰に用いたり、N-メチルモルホリン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、ピリジン、DMAP、ピコリン、ルチジン、コリジン、1,8-ジアザビスクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)などの塩基の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。ピリジンなどは溶媒とすることもできる。この際分子内に存在する酸素原子、硫黄原子、窒素原子等は保護基と結合していることが望ましい場合があり、このような保護基としてはGreene及びWuts著、「Protective Groups in Organic Synthesis」第2版に記載の保護基等を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜使い分けることができる。

【0016】第二製法 【化4】

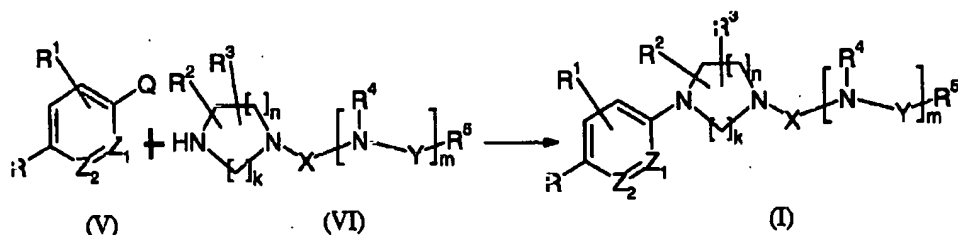


(式中の記号は、前記のとおりである。)

本製造法は、一般式(I I)で示される置換アミン又はその塩を、Xを有する、または等価な反応性化合物と反応させた後、一般式(IV)で示される化合物を作用させ、保護基を有するときは保護基を除去する事により本発明化合物(I)を製造する方法である。Xを有する、または等価な反応性化合物として、生成物が尿素誘導体の際は、ホスゲン、ホスゲンダイマー、トリホスゲン、

カルボニルジイミダゾールまたは公知の等価体が可能である。生成物がスルファミド誘導体の場合には、スルファミドやスルフルクロリド等の公知の試薬が使用可能である。尚反応に際し、第一製法で示した条件が使用可能である。

【0017】第三製法 【化5】



(式中、Qはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等ハロゲン、又はトリフルオロメタンスルホナート、ベンゼンスルホナート等の脱離基を表す。)

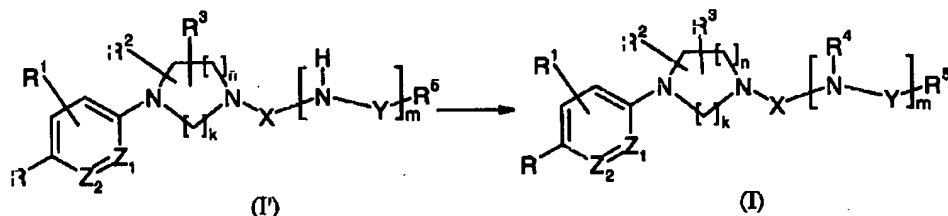
本製造法は、一般式(VI)で示される置換アミン又はその塩と、一般式(V)で示される化合物を反応させ、本発明化合物(I)を製造する方法である。

【0018】尚、反応に際して、置換アミン(VI)を過剰に用いたり、N-メチルモルホリン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、ピリジン、DMA P、ピコリン、ルチジン、1,8-ビストリメチルアミノナフタレン、DBUなどの有機塩基又は炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸セシウム等の無機塩基の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場

合がある。ヒリジンなどは溶媒とすることもできる。更に触媒として有機金属触媒を用いることも好適である。反応は使用する基質や条件によっても異なるが、通常ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、酢酸エチルエステル等のエステル類、エタノール、メタノール等のアルコール性溶媒、アセトニトリル、DMF、N、N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、N、N-ジメチルイミダゾリジノンやジメチルスルホキシド等の反応に不活性な有機溶媒中、反応性誘導体によっては冷却下、冷却下乃至室温下、又は室温乃至加熱下に行われる。

【0019】第四製法

【化6】



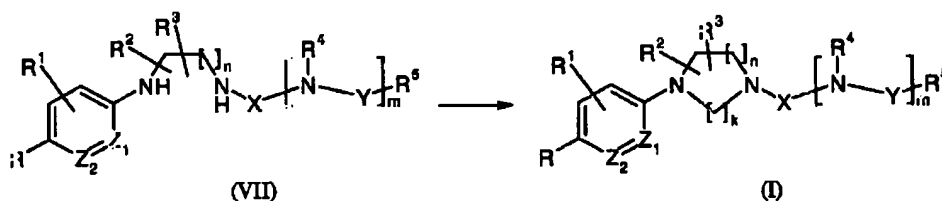
(式中の記号は、前記のとおりである。)

本製造法は、一般式（Ⅰ'：R⁴=H）で示される本発明化合物をアルキル化またはアシル化し、本発明化合物（Ⅰ）を製造する方法である。本反応において、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、ベンジルブロミドなどのハロゲン化アルキル、硫酸ジメチルなどの硫酸エステル、メタンスルホナート、メチル トリフルオロメタンスルホナートなどのスルホナート類のようなアルキル化剤が使用可能である。又はアセチルクロリドの様な酸クロリド、無水酢酸等の酸無水物の様なアシル化剤が使用される。この際トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、リチウムジイソプロピルアミン、ソジウムヘキサメチルジシラジド等の有機塩基、炭酸ナトリウ

ム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基を用いてもよい。反応は、通常ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、酢酸エチルエステル等のエステル類、DMFやN、N-ジメチルアセトアミドやジメチルスルホキシド等の反応に不活性な有機溶媒中、反応性誘導体によっては冷却下、冷却下乃至室温下、又は室温乃至加熱下に行われる。

【0020】第五製法

【化7】



(式中の記号は、前記のとおりである。)

本製造法は、一般式(VII)で示される化合物を環化

させて、本発明化合物（I）を製造する方法である。本反応に置いて、アルデヒド又はケトン及びアセタール、

ケタール、チオケタール等のカルボニル等価体が環化に使用される。反応は一般に酸性条件又は塩基性条件が使用可能であり、通常ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、酢酸エチルエステル等のエステル類、DMFやN,N-ジメチルアセトアミドやジメチルスルホキシド等の反応に不活性な有機溶媒中、反応性誘導体によっては冷却下、冷却下乃至室温下、又は室温乃至加熱下に行われる。中でも酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸が特に好適である。

【0021】上記の製法に従って合成した、本発明化合物は、公知の反応を用いた官能基等の変換により、他の本発明化合物に変換可能であり、その一部を製造例に示した。このようにして製造された本発明化合物は、遊離のまま、その塩、その水和物、その溶媒和物、あるいは結晶多形の物質として単離精製される。本発明化合物(I)の塩は、常法の造塩反応に付すことにより製造することもできる。単離精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。各種の異性体は、適当な原料化合物や反応剤または反応条件を使用することにより選択的に合成するか、または異性体間の物理的性質の差を利用して分離することができる。例えば、光学異性体は適当な原料を選択することにより、あるいはラセミ化合物の光学分割法(例えば、一般的な光学活性な塩基とのジアステレオマー塩に導き、光学分割する方法等)により、立体化学的に純粋な異性体に導くことができる。本発明化合物又はその塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する製剤は、通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて調製される。

【0022】投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、あるいは静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に依りて適宜決定されるが、通常経口投与の場合成人1日当り0.01~50mg程度、非経口投与の場合成人1日当り0.001~5mg程度であり、これを1回で、あるいは2~4回に分けて投与する。本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つまたはそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や纖維素グルコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン

酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等の糖衣又は胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

【0023】経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性的溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性的溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水性的溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80(商品名)等がある。このような組成物はさらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤(例えば、ラクトース)、溶解補助剤(例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸)のような補助剤を含んでいてもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

【0024】以下に製造例を掲記し、本発明を更に詳細に説明する。本発明は、これらの製造例に何ら制限されるものではない。なお、製造例で用いられる原料化合物の製造方法を参考例として説明する。

【0025】参考例1-1

トランス-4-(2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル
4-フルオロ-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル
1gとトランス-2,5-ジメチルピペラジン2.4gを、DMF30mlに溶解し、80℃にて一昼夜加熱した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウム上乾燥後、減圧にて溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール(10:1, v/v)溶出部より表題化合物1.3gを得た。参考例1-1と同様に、参考例1-2乃至1-17を合成した。これらの構造及び物性値は表1及び表2に示す。

参考例2

ト-ブチル 3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート

氷冷下でDIBOC10.9gのテトラヒドロフラン(THF)溶液15mlを2-メチルピペラジン10gのTHF溶液150mlに加えた。一夜攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出

後、有機層を洗浄乾燥し、減圧下溶媒を留去する事により表題化合物8.94gを黄色油状物質として得た。

【0026】参考例3

t-ブチル 4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート

参考例2で合成したt-ブチル-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート4.46g、4-フルオロ-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル6.74g、及びジイソプロピルエチルアミン7.76mlをDMF50ml中、100℃で2日間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出後、有機層を洗浄乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付しヘキサン-酢酸エチル(3:1, v/v)を用いて溶出し、表題化合物5.6gを白色結晶として得た。

参考例4

4-(2-メチルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル

参考例3で合成したt-ブチル 4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート2.85gをトリフルオロ酢酸50ml中、0℃～室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、飽和重曹水で中和後酢酸エチルで抽出後、有機層を洗浄乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、クロロホルム-メタノール-28%アンモニア水(10:1:0.1, v/v/v)溶出部より、表題化合物5.6gを薄黄白色結晶として得た。参考例2乃至4の物性値は表3のTable4に示す。

【0027】参考例5-1

4-(4-ベンジル-2-エチル-3-オキシピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル

ジイソプロピルアミン0.94mlを無水THF10mlに溶解し、-20℃で1.47Mのブチルリチウム/ヘキサン溶液4.5mlを加え、10分間攪拌した後-78℃に冷却した。参考例1-15で合成した4-(4-ベンジル-3-オキシピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル2gの無水THF溶液20mlを滴下し、20分間攪拌後、ヨウ化エチル0.67mlを加えた。-10℃まで昇温させた後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出後、有機層を洗浄した後乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(1:1, v/v)溶出部より、表題化合物1.5gを白色泡状物質として得た。参考例5-1と同様に、参考例5-2及び5-3を合成した

参考例6-1

4-(4-ベンジル-2-エチルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル

参考例5-1で合成した4-(4-ベンジル-2-エチル-3-オキシピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル1.47gの無水THF溶液30ml中に0℃にて1Mボラン-THF溶液5mlを滴下し、4時間攪拌した。メタノール10ml、1規定塩酸38mlを加え攪拌した後、反応液を減圧下濃縮し、飽和重曹水で中和後酢酸エチルで抽出し、有機層を洗浄乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(5:1, v/v)溶出部より、表題化合物0.67gを黄色油状物質として得た。参考例6-1と同様に、参考例6-2及び6-3を合成した。

【0028】参考例7-1

4-(2-エチルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル

参考例6-1で合成した4-(4-ベンジル-2-エチルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル0.65gおよび10%パラジウムカーボン65mgをメタノール中、常圧水素雰囲気下室温で6時間攪拌した。不溶物をセライトを用いて濾別し、濾液を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、クロロホルム-メタノール-29%アンモニア水(10:1:0.1, v/v/v)溶出部より、表題化合物0.46gを黄色油状物質として得た。参考例7-1と同様に、参考例7-2及び7-3を合成した参考例5-1乃至参考例7-3の構造及び物性値を表3及び表4のTable5に示す。

参考例8

トランス-4-(2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)フタロニトリル

4-ヒドロキシフタロニトリル1.52gをアセトニトリル30.0mlに溶解し、トリエチルアミン2.1mlを加え、-10℃にて攪拌した。反応液に無水トリフルオロメタンスルホン酸1.8mlを加え、0℃にて30分攪拌した後、室温に昇温し、DMF15mlを加え2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をアセトニトリル20mlに溶解し、2,5-トランスジメチルピペラジン2.30gを加え、2時間加熱還流し、室温にて一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣に酢酸エチル100mlを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、表題化合物を得た。

【0029】参考例9-1

1-[2-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルアニリノ)-1,1-ジメチルエチル]-3-(4-フルオ

ロフェニル)ウレア

4-(2-アミノ-2-メチルプロピルアミノ)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリルをジクロロメタン60 mlに溶解し、4-フルオロフェニルイソシアナート0.49 mlを滴下し、室温にて1時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、ジクロロメタンにて洗浄後乾燥し、表題化合物1.30 gを得た。参考例9-1と同様に、以下の参考例9-2を合成した1-[4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルアニリノ)ブチル]-3-(4-フルオロフェニル)ウレア

参考例10

ベンジル 3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート

2-メチルピペラジン4 gをジクロロメタン40 mlに溶解し、-78℃にてベンジルククロホルムート1.71 gを滴下した。1時間攪拌後水を加え洗浄し、乾燥後溶媒を留去し、表題化合物2.0 gを得た。

【0030】参考例11-1

(2S, 5R)-4-(2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル(+/-)-トランス-4-(2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル10gをエタノール-水混合溶媒20mlに溶解し、(-)-ジベンゾイル-L-酒石酸[(-)-DIBETA]6.6gを用いて分別再結晶を繰り返して塩を得た。この塩を5規定の水酸化ナトリウム溶液に加え、遊離した油状物を酢酸エチルで抽出した後、溶媒を留去して表題化合物2gを得た。

参考例11-2

(+)-ジベンゾイル-D-酒石酸を用いて参考例11-1と同様の操作により(2R, 5S)-4-(2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリルを得た。

【0031】参考例12-1

(3S, 6R)-1-ベンジル-3, 6-ジメチルピペラジン-2, 5-ジオン

0℃に冷却したDCC1.07gのジクロロメタン50ml溶液にN-tert-ブトキシカルボニル-L-アラニン0.98gを加え、5分間攪拌した。この溶液にN-ベンジル-D-アラニンメチルエステル1.0gのジクロロメタン10ml溶液を加え、室温にて2日間攪拌した。白色の沈殿物を濾別し、ジエチルエーテルで洗浄し、母液を濃縮した。残渣を減圧乾燥し、ジクロロメタン30mlを加え、0℃に冷却し、トリフルオロ酢酸5 mlを加え室温で3時間攪拌した。反応液を飽和重曹水で中和した後、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、母液の後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付しn-ヘキサノール酢酸エチル(1:5, v/v)で精製し表題化合物1.0gを無色の油状物として得た。

参考例12-2

(2R, 5S)-1-ベンジル-2, 5-ジメチルピペ

ラジン

(3S, 6R)-1-ベンジル-3, 6-ジメチルピペラジン-2, 5-ジオン1.0 gのTHF30 ml溶液にアルゴン雰囲気下、0℃にてリチウムアルミニウムヒドリド0.57gを加え、加熱還流条件下で攪拌した。反応液を0℃に冷却し、水1.0mlを滴下した後、10%水酸化ナトリウム水溶液1.0mlを滴下し、さらに水1.0mlを加え30分間攪拌した。沈殿物を濾別し酢酸エチルで洗浄後、母液を10%炭酸カリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥、母液の後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付しクロロホルム-メタノール-28%アンモニア水(25:1:0.1, v/v/v) 溶出部より表題化合物0.75 gを黄色の油状物として得た。

【0032】参考例12-3

(2S, 5R)-4-(4-ベンジル-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル

(2R, 5S)-1-ベンジル-2, 5-ジメチルピペラジン0.63 gのピリジン15ml溶液に4-フルオロ-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル0.7 gを加え、90℃で2日間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、n-ヘキサノール酢酸エチル(9:2, v/v)より表題化合物320mgを白色の固体として得た。

参考例12-4

(2S, 5R)-4-(2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル

(2S, 5R)-4-(4-ベンジル-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル0.31 gのジクロロエタン20 ml溶液に1-クロロエチル ククロホルムート0.92 mlを加え、加熱還流条件下で2日攪拌した。反応液を濃縮し、メタノール20 mlを加え加熱還流条件下で1日攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付しクロロホルム-メタノール(9:1, v/v)で精製し、表題化合物0.19 gを黄色油状物として得た。本化合物の比旋光度及び光学活性HPLCカラム(ダイセル化学工業, CHIRALCEL OD-H)での保持時間は、参考例11-1の(-)-DIBETAを用いて分割した化合物に一致した。

【0033】参考例13

6-トリフルオロメチルニコチン酸

5-シアノ-2-トリフルオロメチルピリジン2.9gおよび濃塩酸30mlを90度にて13時間攪拌した。反応溶液を室温まで放冷し水を加え、次いで28%アンモニア水にてpHを2-3に調整した。析出した結晶を濾取した後、水にて洗浄し表題化合物2.22gを得た。

参考例14

2-メトキシカルボニルイソニコチン酸

ピリジン-2, 4-ジカルボン酸5.0gのメタノール50ml

溶液に濃硫酸1.7mlを加え、1時間10分加熱還流した。冷後、氷水に注ぎ、5℃で3時間攪拌し析出した白色固体を濾取した。本品5.7gをメタノール100mlに加熱溶解し、冷後室温で攪拌した。析出した白色固体を濾取し表題化合物2.5gを得た。

【0034】参考例15

3-シアノ-6-シクロプロピル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-カルボン酸エチルエステル
4-シクロプロピル-2,4-ジオキソ-ブチル酸エチルエステル41.9gのエタノール300ml溶液に室温攪拌下、2-シアノアセタミド19.2gを加えた。65℃に昇温させ、試薬を完全に溶解させた後、ピペラジン7.4mlを滴下した。1時間後、室温まで冷却させ、さらに15時間30分攪拌した。析出した結晶を濾取した後、ジエチルエーテルを用いて洗浄し表題化合物24.1gを得た。この化合物はこれ以上の精製を行うことなく次の反応に用いた。

参考例16

2-シクロプロピル-6-メトキシニコチン酸メチルエステル

3-シアノ-6-シクロプロピル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-カルボン酸エチルエステル12.0gの濃塩酸100ml溶液を5時間40分加熱還流した。冷後、溶媒留去し粗カルボン酸15.0gを得た。本化合物13.9gをベンゼン250mlに懸濁し室温攪拌下、ヨウ化メチル7.7ml、炭酸銀19.9gを順次加え50℃に昇温させた。74時間後、室温まで冷却させセライトを用いて濾過後、溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン(1:6, v/v) 溶出部より表題化合物957mgを得た。

【0035】参考例17

4-アミノ-2-ブロモピリジン

67%エタノール水溶液450 ml中に2-ブロモ-4-ニトロピリジンN-オキシド 8.78 g、鉄粉11.2 gおよび塩化アンモニウム1.2 gを順次添加した後、約30分間加熱還流させた。不溶物を濾去して得られた濾液を減圧留去し、生じた残留物に適量の飽和重曹水を注ぎ酢酸エチルにて抽出した。有機層を水洗・乾燥させ、減圧留去により生じた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール-28%アンモニア水(200:9:1, v/v/v) 溶出部より、淡橙色結晶の表題化合物4.4 gを得た。

参考例18

4-アミノ-2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)ピリミジン

tert-ブタノール150 ml中に2,4-ジアミノピリミジン5.52 gを添加し、約60℃に加熱して溶解させた後、室温まで放冷させ、続いてDIBOC12.38 gを添加後、約3日間室温攪拌した。減圧留去により生じた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロ

ロホルム-メタノール-28%アンモニア水(200:9:1, v/v/v) 溶出部より、白色結晶の表題化合物7.02 gを得た。

【0036】参考例19

2-シアノ-4-ピリジルカルバミン酸*tert*-ブチルエステル

2-シアノイソニコチン酸1.5gの*tert*-ブタノール100ml溶液に室温攪拌下、トリエチルアミン1.8ml、DPPA2.8mlを順次加え、4時間25分加熱還流した。室温まで冷却させ、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥後、減圧にて溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン(1:2, v/v) 溶出部より表題化合物1.34gを得た。

参考例20

2-アセチル-4-ピリジルカルバミン酸*tert*-ブチルエステル

2-シアノ-4-ピリジルカルバミン酸*tert*-ブチルエステル1.58gのTHF30ml溶液に氷冷攪拌下、メチルマグネシウムブロミド-3Mジエチルエーテル溶液7.2mlを加えた。40分後1規定塩酸水溶液を加え、室温まで冷却させ酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥後、減圧にて溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン(1:2, v/v) 溶出部より表題化合物1.16gを得た。

【0037】参考例21

5-アミノメチル-2-メトキシピリジン

5-シアノ-2-メトキシピリジン1.00gをエタノール30ml及び28%アンモニア水10mlに溶解し、ラネーニッケル1gを添加し水素気流下常圧常温にて4時間攪拌した。セライトを用いて濾過後溶媒を留去し、表題化合物962mgを得た。

参考例22

2-(1-イミダゾリル)ピリジン N-オキシド

イミダゾール0.76gをN,N-ジメチルホルムアミド7mlに添加し、氷冷下90%リチウムヒドリド0.2gを添加後40分攪拌した。次いで2-ブロモピリジン N-オキシド塩酸塩2.17gを徐々に添加し、室温下約1時間攪拌、さらに80℃で約1時間加熱させた後、溶媒留去により得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール-28%アンモニア水(10:0.9:0.1, v/v/v) で溶出し、淡黄色結晶の表題化合物1.21gを得た。

【0038】参考例23

2-(1-イミダゾリル)-4-ニトロピリジン N-オキシド

2-(1-イミダゾリル)ピリジン N-オキシド3.22gを濃硫酸7.6gに添加し、氷冷下で発煙硝酸5.2gおよび濃硫酸2.6gの混合液を徐々に滴下後、130℃で約2.5時間加熱させ

た。反応液を放冷させ氷冷水150g中に注いだ後、炭酸カリウムで中和し酢酸エチル300mlで抽出した。有機層を乾燥後、濃縮して得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール-28%アンモニア水(200:0.9:0.1, v/v/v)で溶出し、黄色結晶の表題化合物0.12gを得た。

参考例24

4-アミノ-2-(1-イミダゾリル)ピリジン

2-(1-イミダゾリル)-4-ニトロピリジン N-オキシド0.12gを70%エタノール水溶液14mlに懸濁させ、鉄粉0.32gおよび塩化アンモニウム20mgを順次添加した後、100℃で約20分加熱させた。反応後直ちに不溶物を濾去して、得られた濾液を減圧留去することにより表題化合物0.1gを得た。

【0039】参考例25

2-アミノメチル-6-クロロピリジン

ラネーニッケル3.3gをエタノール30mlに懸濁し、2-シアノー-6-クロロピリジン1.42g及び28%アンモニア水10mlを加え、水素気流下室温で4時間攪拌した。反応混合物をセライトを用いて濾過し、濾液を濃縮し表題化合物1.38gを混合物として得た。

参考例26

2-モルホリノイソニコチン酸メチル

2-クロロイソニコチン酸5.0g及びモルホリン6.91gをイソプロパノール16mlに懸濁し、封管中150℃にて27時間攪拌した。溶媒を留去し、次いでメタノール70ml及び濃硫酸5mlを加え、6.5時間加熱還流した。溶媒を留去しクロロホルムに溶解し、飽和重曹水で洗浄した。溶媒留去後、得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサノー酢酸エチル(4:1, v/v)にて溶出し、表題化合物の結晶4.42gを得た。

【0040】参考例27

2-イソプロピルイソニコチン酸

4-シアノー-2-イソプロピルピリジン2.7gのエタノール溶液50mlに8規定水酸化カリウム水溶液7.5mlを加え、12時間加熱還流した。室温まで冷却させ、反応溶液に水とジエチルエーテルを加え水層を分離した。水層を4規定塩酸を用いてpHを3とし、食塩で飽和した。酢酸エチル-イソプロパノール(5:1, v/v)混合溶液で抽出し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥後、減圧下溶媒を留去し表題化合物3.1gを得た。

参考例28

2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)イソニコチン酸

2-クロロイソニコチン酸7.5g、ポタシウム-tert-ブトキシド16g及び2, 2, 2-トリフルオロエタノール100mlを封管中、170度にて5日攪拌した。溶媒を留去した後水及び4規定塩酸を加えクロロホルムにて抽出した。溶媒を水洗し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後濃縮し得られた結晶をヘキサンで洗浄し表題化合物7.7gを

得た。

【0041】参考例29

6-メチルアミノニコチン酸

6-クロロニコチン酸10g、40%メチルアミン水溶液27mlのピリジン20ml溶液を封管中150度で24時間加熱した。室温まで放冷後、水を加え1規定塩酸水溶液でpH3に調整した。析出した結晶を濾取し、表題化合物5.82gを灰白色結晶として得た。

参考例30

6-アセチルメチルアミノニコチン酸の合成

6-メチルアミノニコチン酸1.5gを無水酢酸20ml中、1時間半加熱還流した。溶媒を減圧下留去し飽和重曹水を加え、水層を酢酸エチルで洗浄後、濃塩酸を用いてpH3に調整した。クロロホルムで抽出後、有機層を洗浄、乾燥し、溶媒を減圧下留去し、表題化合物280mgを白色結晶として得た。

【0042】参考例31-1

2-イソプロポキシイソニコチン酸メチル

2-クロロイソニコチン酸5g、ソジウムイソプロポキシド6.5g及びイソプロパノール100mlを封管中4日150度にて攪拌した。溶媒を留去した後、メタノール200ml及び濃硫酸5mlを加え、15時間加熱還流した。溶媒を濃縮した後、クロロホルムを加え、飽和重曹水で洗浄した。溶媒留去後、得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサノー酢酸エチル(10:1, v/v)にて溶出し表題化合物の結晶2.5gを得た。参考例31-1と同様に参考例31-2を合成した。2-(2-モルホリノエトキシ)イソニコチン酸メチル

参考例32-1

トランス-4-(2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-メトキシベンゾニトリル

THF5mlにポタシウム-tert-ブトキシド1.35g及びメタノール0.48mlを加え、30分攪拌した。次いで参考例1-4で合成したトランス-4-(2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-フルオロベンゾニトリル934mgを加え、室温にて2日攪拌した。飽和食塩水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗したのち、溶媒を留去し、得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール-28%アンモニア水(9:1:0.2, v/v/v)にて溶出し表題化合物900mgを得た。参考例32-1と同様に参考例32-2及び32-3を合成した。

参考例32-2

トランス-4-(2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-(2-メトキシエトキシ)ベンゾニトリル

参考例32-3

トランス-4-(2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾニトリル

【0043】参考例8乃至32の物性値を表4及び表5のTable6に示す。上記参考例化合物の構造及び物性値を以下の表に示す。なお、表中の記号は以下の意味を示す。

Ref.No. : 参考例番号

DATA : 物理化学的性状

NMR : 核磁気共鳴スペクトル (特に明記しない限り, DM
SO-d₆, TMS内部標準で測定)

MS : 質量分析値

Me : メチル

Et : エチル

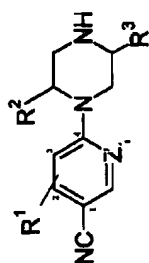
Ph : フェニル

備考 : R², R³を有する化合物の立体配置 (特に記載のないものはラセミ体もしくは立体異性体のない化合物を示す), 又は塩を形成したもののについては塩を示す。

【0044】

【表1】

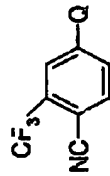
Table 1



Ref.No.	R ¹	Z ₁	R ²	R ³	DATA	備考
1-1	2-CF ₃	CH	Me	Me	NMR(CDCl ₃) δ: 1.20(6H, d, J=7), 2.72(1H, dd, J=5, 13), 3.02-3.16 (1H, m), 3.26-3.49(3H, m), 3.70-3.82 (1H, m), 4.01-4.14 (1H, m), 6.86(1H, dd, J=2, 9), 7.11(1H, d, J=2), 7.62(1H, d, J=9)	trans
1-2	2-CF ₃	CH	H	H	NMR: δ: 2.41(1H, br), 2.78-2.83(4H, m), 3.33-3.38(4H, m), 7.21(1H, dd, J=2, 7), 7.27(1H, d, J=2), 7.81(1H, d, J=7)	
1-3	H	CH	Me	Me	NMR(CDCl ₃) δ: 1.11(3H, d, J=6), 1.16(3H, d, J=7), 2.89(1H, dd, J=6, 13), 2.90(1H, dd, J=6, 12), 3.17-3.31(3H, m), 3.49-3.59(1H, m), 7.49-7.54(2H, m), 7.65-7.72(2H, m)	trans
1-4	2-F	CH	Me	Me	NMR(CDCl ₃) δ: 1.20(6H, d, J=6), 2.70(1H, dd, J=5, 13), 3.03-3.12(1H, m), 3.24-3.38(3H, m), 3.65-3.78(1H, m), 6.54 (1H, dd, J=2, 13), 6.62(1H, dd, J=2, 9), 7.39(1H, dd, J=8, 9)	trans
1-5	2-Cl	CH	Me	Me	NMR(CDCl ₃) δ: 1.17-1.21(6H, m), 2.66-2.72(1H, m), 3.02-3.07(1H, m), 3.23-3.34(3H, m), 3.68-3.71(1H, m), 6.72-6.76(1H, m), 6.87(1H, d, J=2), 7.45(1H, d, J=9)	trans
1-6	2-Br	CH	Me	Me	NMR(CDCl ₃) δ: 1.18(3H, d, J=6), 1.19(3H, d, J=7), 2.68(1H, dd, J=5, 13), 2.99-3.08(1H, m), 3.23-3.35(3H, m), 3.61-3.74(1H, m), 6.79(1H, dd, J=2, 9), 7.05(1H, d, J=2), 7.45(1H, d, J=9)	trans
1-7	2-Me	CH	Me	Me	NMR: δ: 1.06(6H, d, J=6), 2.37(3H, s), 2.46-2.53(1H, m), 3.05-3.21(4H, m), 3.70-3.81(1H, m), 6.75-6.81(1H, m), 6.83-6.87(1H, m), 7.47(1H, d, J=8)	trans
1-8	3-F	CH	Me	Me	NMR(CDCl ₃) δ: 0.96(3H, d, J=6), 1.07(3H, d, J=7), 2.40(1H, dd, J=10, 11), 2.72(1H, dd, J=10, 12), 3.01-3.22(4H, m), 7.12-7.17 (1H, m), 7.32(1H, dd, J=2, 11), 7.38-7.41(1H, m)	trans
1-9	3-CF ₃	CH	Me	Me	NMR(CDCl ₃) δ: 0.75(3H, d, J=6), 1.02(3H, d, J=6), 2.24-2.31(1H, m), 2.73(1H, dd, J=1, 12), 2.91(1H, dd, J=3, 11), 2.98-3.08(3H, m), 7.52(1H, d, J=8), 7.81-7.83(1H, m), 7.95-7.97(1H, m)	trans
1-10	2-CF ₃	CH	H	Me	NMR: δ: 1.03(3H, d, J=6), 2.37-2.47 (1H, m), 2.63-2.84 (3H, m), 2.91-2.98 (1H, m), 3.80-3.92(2H, m), 7.21(1H, dd, J=2, 9), 7.25-7.29(1H, m), 7.79(1H, d, J=9)	
1-11	H	N	Me	Me	NMR(CDCl ₃) δ: 1.19(3H, d, J=7), 1.27(3H, d, J=7), 1.56(1H, br), 2.68(1H, dd, J=3, 13), 3.28-3.41(5H, m), 3.80-3.97(1H, m), 4.33-4.41(1H, m), 6.53(1H, d, J=8), 7.58(1H, dd, J=2, 9), 8.02(1H, br), 8.39(1H, d, J=2)	trans

【表2】

Table 2



Ref.No.	Q	DATA	備考
1-12		NMR: δ : 1.69-1.77(2H,m), 2.29(1H,br), 2.61-2.68(2H,m), 2.82-2.87(2H,m), 3.55-3.60(2H,m), 3.62-3.68(2H,m), 7.00-7.06(2H,m), 7.74(1H,d,J=8)	
1-13		NMR: δ : 1.06(6H,s), 1.51(2H,br), 3.02 (2H,d,J=6), 6.90-6.97(1H,m), 7.04-7.11 (1H,m), 7.15(1H,br), 7.68(1H,d,J=9)	
1-14		NMR: δ : 1.36(2H,br), 1.38-1.47(2H,m), 1.52-1.62 (2H,m), 2.53-2.60(2H,m), 3.09-3.18(2H,m), 6.80-6.84 (1H,m), 7.01(1H,br), 7.26-7.34(1H,m), 7.70(1H,d, J=9)	
1-15		NMR: δ : 3.37-3.44(2H,m), 3.69-3.76 (2H,m), 4.17(2H,s), 4.62(2H,s), 7.20(1H,dd,J=2,9), 7.25-7.39(6H,m), 7.88(1H,d,J=9)	
1-16		NMR: δ : 1.03 (6H, d, J=6), 2.24-2.39 (2H, m), 2.67-2.82 (2H, m), 3.82-3.93 (2H, m), 7.27-7.31 (1H, m), 7.80 (1H, d, J=9)	dis

【表3】

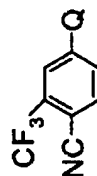
Table 3

Ref.No.	構造	DATA	備考
1-17		NMR(CDCI3) δ : 1.20-1.25 (6H, m), 2.74 (1H, dd, J=4, J=13), 3.18 (1H, dd, J=4, J=12), 3.29-3.43 (3H, m), 3.76-3.87 (1H, m), 6.93 (1H, dd, J=3, J=9), 7.14 (1H, d, J=3), 8.02 (1H, d, J=9)	trans

Table 4

Ref.No.	DATA
2	NMR: δ : 0.92(3H, d, J=6), 1.39(9H, s), 2.13-2.35(1H, m), 2.43-2.55(2H, m), 2.74-2.83(1H, m), 3.85-3.78(2H, m)
3	NMR: δ : 1.05(3H, d, J=7), 1.42(9H, s), 2.93-3.25(3H, m), 3.68-3.81(2H, m), 3.84-3.98(1H, br), 4.23-4.38(1H, br), 7.15-7.21(1H, m), 7.22-7.27(1H, m), 7.83-7.87(1H, m)
4	NMR: δ : 1.12(3H, d, J=6), 2.30-2.50(1H, m), 2.60-2.70(1H, m), 2.78-2.88(2H, m), 2.93-3.03(2H, m), 3.58-3.65(1H, m), 4.12-4.21(1H, m), 7.14-7.18(1H, m), 7.22(1H, d, J=2), 7.81(1H, d, J=9)

Table 5



Ref.No.	Q	DATA
5-1		NMR: δ : 0.85(3H, t, J=7), 1.88-1.98(2H, m), 3.33-3.39(1H, m), 3.41-3.50(1H, m), 3.52-3.62(1H, m), 3.93(1H, dt, J=5, 13), 4.50(1H, d, J=15), 4.56(1H, t, J=7), 4.67(1H, d, J=15), 7.19-7.28(5H, m), 7.29-7.38(2H, m), 7.81(1H, d, J=8)
5-2		NMR: δ : 0.97(3H, o, J=6), 1.07(3H, o, J=6), 2.19-2.33(1H, m), 3.43-3.50(2H, m), 3.59-3.69(1H, m), 3.76-3.88(1H, m), 4.38(1H, d, J=7), 4.43(1H, d, J=15), 4.71(1H, d, J=15), 7.21-7.28(5H, m), 7.28-7.38(2H, m), 7.81(1H, d, J=8)
5-3		NMR: δ : 1.52(6H, s), 3.34-3.39(2H, m), 3.55-3.61(2H, m), 4.59(2H, s), 7.24-7.41(5H, m), 7.46-7.52(2H, m), 7.84(1H, d, J=8)
6-1		NMR: δ : 0.72(3H, t, J=7), 1.41-1.56(1H, m), 1.77-1.90(1H, m), 2.04-2.16(2H, m), 2.82(1H, d, J=11), 2.86-2.95(1H, m), 3.14(1H, dt, J=3, 13), 3.40(1H, o, J=13), 3.60(1H, d, J=13), 3.74-3.83(1H, m), 3.99-4.07(1H, m), 7.13-7.18(1H, m), 7.20-7.22(1H, m), 7.23-7.31(1H, m), 7.32-7.38(4H, m), 7.78(1H, d, J=9)
6-2		NMR: δ : 0.66(3H, d, J=7), 0.81(3H, d, J=7), 1.93-2.00(1H, m), 2.01-2.11(1H, m), 2.50-2.61(1H, m), 2.82-2.94(2H, m), 3.17-3.28(1H, m), 3.35(1H, d, J=13), 3.57(1H, d, J=13), 3.77-3.81(2H, m), 7.15-7.22(2H, m), 7.24-7.30(1H, m), 7.30-7.35(4H, m), 7.73(1H, d, J=9)
6-3		NMR: δ : 1.17(6H, s), 2.30(2H, s), 2.49-2.54(2H, m), 3.26-3.31(2H, m), 3.51(2H, s), 7.23-7.35(5H, m), 7.46-7.51(2H, m), 7.95(1H, d, J=9)

Table 5 の続き




Ref.No.	Q	DATA
7-1		NMR: δ : 0.83(3H, t, J=7), 1.41-1.56(1H, m), 1.75-1.92(1H, m), 2.37-2.50(1H, br), 2.57-2.76(2H, m), 2.80-3.05(3H, m), 3.60-3.69(1H, m), 3.84-3.93(1H, m), 7.12-7.21(2H, m), 7.77(1H, d, J=8)
7-2		NMR: δ : 0.68(3H, d, J=7), 0.87(3H, d, J=7), 2.26-2.44(1H, br), 2.52-2.66(3H, m), 2.84-2.92(1H, m), 3.00-3.14(2H, m), 3.63-3.77(2H, m), 7.12-7.19(2H, m), 7.71(1H, d, J=8)
7-3		NMR: δ : 1.16(6H, s), 2.61(2H, s), 2.80-2.86(2H, m), 3.12-3.19(2H, m), 3.25-3.39(1H, br), 7.42-7.47(2H, m), 7.92(1H, d, J=9)

Table 6

Ref.No.	DATA
8	NMR(CDCl ₃): δ : 1.20-1.24(6H, m), 2.72(1H, dd, J=4, 13), 3.11-3.19(1H, m), 3.29-3.40(3H, m), 3.72-3.82(1H, m), 6.89(1H, dd, J=3, 9), 7.09(1H, d, J=3), 7.58(1H, d, J=9)
9-1	NMR: δ : 1.28(6H, s), 3.46-3.57(2H, m), 6.93-6.97(1H, m), 7.04(2H, dd, J=6, 9), 7.16-7.25(2H, m), 7.31-7.37(1H, m), 7.64(1H, d, J=8), 8.32(1H, d)
9-2	NMR: δ : 1.47-1.84(4H, m), 3.08-3.19(4H, m), 6.15-6.21(1H, m), 6.81-6.86(1H, m), 7.01(1H, br), 7.04(2H, dd, J=9, 9), 7.24-7.28(1H, m), 7.36-7.42(2H, m), 7.69(1H, d, J=8), 8.51(1H, br)
10	NMR(CDCl ₃): δ : 1.05(3H, d, J=6), 1.51(1H, br), 2.47(1H, br), 2.65-3.02(4H, m), 4.03(1H, br), 5.08-5.18(2H, m), 7.24-7.38(5H, m)
11-1	MS(FAB) 284 [M+H] ⁺ ; [α] _D 25=+100.6 (c=1.018, EtOH)
11-2	MS(FAB) 284 [M+H] ⁺ ; [α] _D 25=+97.04 (c=1.014, EtOH)
12-1	NMR(CDCl ₃): 1.42(3H, d, J=7), 1.54(3H, d, J=7), 3.66(1H, q, J=7), 4.09(1H, d, J=15), 4.14(1H, q, J=7), 5.17(1H, d, J=15), 6.98(1H, br s), 7.22-7.36(5H, m); [α] _D 25=-17.15 (c=1.0, CHCl ₃)
12-2	NMR(CDCl ₃): 0.84(3H, d, J=6), 1.14(3H, d, J=6), 1.49(1H, br s), 1.63(1H, dd, J=10, 11), 2.17-2.28(1H, m), 2.60-2.70(2H, m), 2.74-2.83(1H, m), 2.91(1H, dd, J=3, 12), 3.09(1H, d, J=14), 4.10(1H, d, J=14), 7.22-7.32(5H, m); [α] _D 25=-133.5 (c=1.0, CHCl ₃)
12-3	NMR(CDCl ₃): 1.08(3H, d, J=7), 1.24(3H, d, J=7), 2.46(1H, dd, J=2, 8), 2.89(1H, dd, J=4, 12), 3.15(1H, m), 3.37(1H, d, J=12), 3.48(1H, dd, J=3, 12), 3.57(1H, d, J=14), 3.67(1H, d, J=14), 4.00(1H, m), 6.88(1H, dd, J=3, 8), 7.08(1H, d, J=3), 7.28-7.39(5H, m), 7.58(1H, d, J=9)
13	NMR: 8.03-8.09(1H, m), 8.51-8.58(1H, m), 9.20-9.24(1H, m), 13.91(1H, br s)
14	NMR: 3.92(3H, s), 8.06(1H, dd, J=2, 5), 8.38-8.40(1H, m), 8.92(1H, dd, J=1, 5)
15	MS(FAB) (<i>m/z</i>) 233 [M+H] ⁺
16	NMR(CDCl ₃): 0.80-1.11(4H, m), 1.95-2.07(1H, m), 3.89(3H, s), 3.92(3H, s), 7.01(1H, d, J=1), 7.28(1H, d, J=1)
17	NMR: 8.36(2H, br s), 8.44(1H, dd, J=2, 6), 8.63(1H, d, J=2), 7.74(1H, d, J=6)

【0048】

【表5】

Table 6 の続き

Ref.No.	DATA
18	NMR: 1.43 (8H, s), 6.07 (1H, d, J=6), 6.69 (2H, br s), 7.66 (1H, d, J=6), 8.20 (1H, s)
19	NMR: 1.50 (8H, s), 7.66 (1H, d, J=3), 7.91-7.98 (1H, m), 8.47-8.58 (1H, m), 10.24-10.33 (1H, m)
20	NMR(CDCl ₃): 1.54 (8H, s), 2.71 (3H, s), 6.85-6.98 (1H, m), 7.75-7.82 (2H, m), 8.49-8.55 (1H, m), ...
21	NMR(CDCl ₃): 1.30-1.55 (2H, m), 3.84 (1H, br s), 3.83 (3H, s), 6.78 (1H, d, J=6), 7.53-7.62 (1H, m), 8.05-8.11 (1H, m)
22	MS (FAB) m/z 162 (M+H) ⁺
23	MS (FAB) m/z 207 (M+H) ⁺
24	MS (FAB) m/z 161 (M+H) ⁺
26	MS (E) m/z 142 (M+H) ⁺
26	MS (FAB) m/z 223 (M+H) ⁺
27	NMR: 1.26 (6H, d, J=7), 3.06-3.30 (1H, m), 7.63 (1H, dd, J=2, 5), 7.68-7.71 (1H, m), 8.68 (1H, dd, J=1, 5), 13.6 (1H, br s)
28	NMR(CDCl ₃): 4.80 (2H, q, J=9), 7.46-7.51 (1H, m), 7.56 (1H, dd, J=1, 5), 8.28 (1H, dd, J=1, 6)
29	MS (FAB) m/z 153 (M+H) ⁺
30	MS (FAB) m/z 185 (M+H) ⁺
31-1	MS (FAB) m/z 196 (M+H) ⁺
31-2	MS (FAB) m/z 267 (M+H) ⁺
32-1	NMR(CDCl ₃): 6.11 (3H, d, J=6), 1.17 (3H, d, J=6), 1.54 (1H, br), 2.88 (1H, dd, J=8, 13), 2.68 (1H, dd, J=8, 12), 3.15-3.34 (3H, m), 3.46-3.57 (1H, m), 3.90 (3H, s), 8.41 (1H, d, J=2), 8.52 (1H, dd, J=2, 6), 7.39 (1H, d, J=6)
32-2	MS (FAB) m/z 290 (M+H) ⁺
32-3	MS (FAB) m/z 345 (M+H) ⁺

【0049】製造例1-1

トランス-4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-4'-フルオロ-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボキシアニリド

参考例1-1で合成したトランス-4-(2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル300mgを、ジクロロメタン10mlに溶解し、氷冷下p-フルオロベンズイソシアナート0.13mlを滴下し、室温にて1時間攪拌した。反応溶液を水洗した後、溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、クロロホルム-メタノール(99:1, v/v)溶出部より表題化合物390mgを無色油状物として得た。次いでアセトン-ジイソプロピルエーテルより結晶化を行い、165mgの無色結晶として得た。実施例1-1と同様に、実施例1-2乃至1-56を合成した。

製造例2-1

トランス-4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-2,5-ジメチル-N-(2-チエニル)ピペラジン-1-カルボキサミド

2-テノイルクロリド0.32mlをアセトニトリル10mlに溶解し、氷冷下トリエチルアミン0.49mlを加え、続いてアジ化ナトリウム290mgを加え、室温にて3時間攪拌した。反応溶液を氷水に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、淡褐色の結晶を得た。得られた結晶をトルエン10mlに溶解し、100℃で3時間攪拌した。反応溶液を放冷し、アセトニトリル10mlを加えた後、参考例1-1で合成したトランス-4-(2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル450mgを加え、20分攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1, v/v)溶出部より淡黄色の表題化合物504mgを得た。製造例2-1と同様に、製造例2-2乃至2-10を合成した。

【0050】製造例3-1

トランス-4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-2,5-ジメチル-N-フェネチルピペラジン-1-カルボキサミド

ヒドロキシナミック酸180mgにアセトニトリル5ml、トリエチルアミン0.17ml、DPPA0.26mlを加え、1.5時間加熱還流した。反応溶液を放冷し、参考例1-1で合成したトランス-4-(2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル280mgを加え、室温にて1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチル-クロロホルム(2:1, v/v)溶出部より表題化合物204mgを無色油状物として得た。製造例3-1と同様に、製造例3-2乃至3-4を合成した。

製造例4

トランス-2',4'-ジブromo-4-(4-シアノ-3-フルオロフェニル)-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボキシアニリド

2,4-ジブromoアニリン300mgをTHF10mlに溶解し、氷冷下トリホスゲン153mgを加えた後、室温にて4時間攪拌した。次いで、参考例1-1で合成したトランス-4-(2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-フルオロベンゾニトリル427mgおよびトリエチルアミン460mgのTHF溶液5mlを滴下し、更に1時間攪拌した。溶媒を留去後、得られた残留物を酢酸エチルに溶解し、飽和重曹水、飽和食塩水で

順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、クロロホルム-ヘキサン (1:1, v/v) 溶出部より淡黄色の表題化合物 390mg を得た。

【0051】製造例5-1

トランス-4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-2,5-ジメチル-N-(1-メチル-1-フェニルエチル)ピペラジーン-1-カルボキサミド DIBOC532mg をアセトニトリル 10ml に溶解し、DMAP 124mg およびクミルアミン 235mg のアセトニトリル溶液 3ml を滴下し、室温にて 10 分間攪拌した。次いで参考例 1-1 で合成したトランス-4-(2,5-ジメチルピペラジーン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル 300mg を加え、室温にて 5 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残留物を酢酸エチルに溶解し、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1, v/v) 溶出部より表題化合物 475mg を得た。製造例 5-1 と同様に、製造例 5-2 及び 5-3 を合成した。

製造例6-1

(2R, 5S)-N-(2-ブロモ-4-ピリジル)-4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-2,5-ジメチルピペラジーン-1-カルボキサミド 4-アミノ-2-ブロモピリジン 1.66g をピリジン 1.4ml に溶解し、フェニルクロロホルメート 2.0g を加え室温にて 4 日間攪拌した。次いで参考例 11-1 で合成した (2S, 5R)-4-(2,5-ジメチルピペラジーン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル 2g を加え 100 度にて 1 時間 30 分加熱した。溶媒を留去した後、残留物を酢酸エチルに溶解し、水次いで飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (30:1, v/v) で溶出し得られた画分を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化を行い表題化合物 2.7g を得た。

NMR: 1.10 (3H, d, J=6), 1.20 (3H, d, J=6), 3.35-3.52 (2H, m), 3.68-3.80 (1H, m), 3.82-3.96 (1H, m), 4.28-4.60 (2H, m), 7.22-7.35 (2H, m), 7.50-7.58 (1H, m), 7.80-7.90 (2H, m), 8.14 (1H, d, J=5), 9.19 (1H, s)

製造例 6-1 と同様の操作で製造例 6-2 乃至 6-16 を合成した。

製造例6-13

(2R, 5S)-4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-N-(6-メトキシ-3-ピリジル)-2,5-ジメチルピペラジーン-1-カルボキサミド

NMR: 1.11 (3H, d, J=7), 1.18 (3H, d, J=7), 3.30-3.4

5 (2H, m), 3.70-3.76 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.84-3.90 (1H, m), 4.36-4.45 (2H, m), 6.75 (1H, d, J=9), 7.24-7.33 (2H, m), 7.27 (1H, dd, J=3, 9), 7.85 (1H, d, J=9), 8.19 (1H, d, J=3), 8.56 (1H, s)

【0052】製造例7-1

(2R, 5S)-4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-N-[(6-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-2,5-ジメチルピペラジーン-1-カルボキサミド トリホスゲン 252mg のジクロロメタン 10ml 溶液に氷冷下 (2S, 5R)-トランス-4-(2,5-ジメチルピペラジーン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル 700mg 及びトリエチルアミン 274mg のジクロロメタン 10ml 溶液を加え、1 時間攪拌した。参考例で合成した 5-アミノメチル-2-メトキシピリジン 409mg 及びトリエチルアミン 274mg のジクロロメタン 10ml 溶液を滴下し、室温にて一夜攪拌した。溶媒を留去し、得られた残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出後、乾燥し溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (50:1, v/v) で溶出し、表題化合物 1.02g を得た。同様に製造例 7-2 乃至 7-11 を合成した。

製造例8-1

3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-N-(4-フルオロフェニル)-5,5-ジメチル-1-イミダゾリジンカルボキサミド 参考例 9-1 で合成した 1-[2-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルアニリノ)-1,1-ジメチルエチル]-3-(4-フルオロフェニル)ウレア 1.0g を酢酸 10ml に溶解し、ホルマリン 0.4ml を加え 50℃ で 2 時間加熱した。溶媒を留去して、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール (30:1, v/v) 溶出部より得た化合物を、ジイソプロピルエーテルで洗浄し表題化合物 751mg を得た。製造例 8-1 と同様に、製造例 8-2 を合成した。

製造例9

トランス-4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-N-(4-フルオロフェニル)-2,5-ジメチルピペラジーン-1-スルホンアミド

参考例 1-1 で合成したトランス-4-(2,5-ジメチルピペラジーン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル 1.21g およびスルファミド 2.05g をピリジン 15ml 中 1.5 時間加熱還流した。次いで 4-フルオロアニリン 4.05ml を加え更に 4 時間加熱還流した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、トルエン-酢酸エチル溶出部より表題化合物 701mg を得た。

【0053】製造例10

トランス-4'-アミノ-4-(4-シアノ-3-トリ

フルオロメチルフェニル)-2, 5-ジメチルピペラジ
ン-1-カルボキシアニリド

製造例1-4で合成したトランス-4-(4-シアノ
3-トリフルオロメチルフェニル)-2, 5-ジメチル
-4'-ニトロピペラジ-1-カルボキシアニリド4
50mgをメタノール8mlに溶解し、水4ml, 鉄粉
280mg及び塩化アンモニウム30mgを加え5時間
加熱還流した。反応溶液に再度鉄粉280mg及び塩化
アンモニウム30mgを加え、更に2時間加熱還流し
た。反応溶液をセライトを用いて濾過し、濾液を減圧下
溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルに溶解し、水、飽和
食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧
下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ
フィー(メタノール-クロロホルム)で精製し、無色結
晶の表題化合物260mgを得た。

製造例11

トランス-4'-アセチルアミノ-4-(4-シアノ
3-トリフルオロメチルフェニル)-2, 5-ジメチ
ルピペラジ-1-カルボキシアニリド

製造例10で合成したトランス-4'-アミノ-4-
(4-シアノ3-トリフルオロメチルフェニル)-
2, 5-ジメチルピペラジ-1-カルボキシアニリド
300mg及び無水酢酸88mgをジクロロエタン10
mlに溶解し、室温で10時間攪拌した。溶媒を留去し
た後、残渣を酢酸エチルに溶解し、水、飽和食塩水で洗
浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去
し、残渣を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させ、表題
化合物195mgを無色結晶として得た。

製造例12-1

(2R, 5S)-4-{[4-(4-シアノ3-トリ
フルオロメチルフェニル)-2, 5-ジメチルピペラジ
ン-1-カルボニル]アミノ}ピリジン-2-カルボン
酸

製造例18-3で合成した(2R, 5S)-4-{[4-
(4-シアノ3-トリフルオロメチルフェニル)-
2, 5-ジメチルピペラジ-1-カルボニル]アミ
ノ}ピリジン-2-カルボン酸メチル3.36gのTHF40ml
溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液40mlを滴下し、室
温で1時間攪拌した。氷冷下4規定塩酸を加えてpH 2~3
に調節し、生成した沈殿物を濾取し、精製水で洗浄後、
70度で減圧にて乾燥し表題化合物2.80gを得た。同様に
製造例12-2及び12-3を合成した。

【0054】製造例13-1

(2R, 5S)-4-(4-シアノ3-トリフルオロ
メチルフェニル)-2, 5-ジメチル-N-(2-メチ
ルカルバモイル-4-ピリジル)ピペラジ-1-カル
ボキサミド

製造例12-1で合成した(2R, 5S)-4-{[4-
(4-シアノ3-トリフルオロメチルフェニル)-
2, 5-ジメチルピペラジ-1-カルボニル]アミ

ノ}ピリジン-2-カルボン酸1.10gのDMF30ml懸濁溶
液に氷冷下、HOBt332mg及びWSC519mgを順次加
え、室温に昇温し1.5時間攪拌した。再び氷冷し、40%
メチルアミン水溶液10mlを一挙に加えた後、一晚攪拌
した。精製水を加えた後、酢酸エチルを用いて抽出し、
得られた有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マ
グネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラム
クロマトグラフィーに付し、メタノール-酢酸エチル
(1:9, v/v)溶出部より表題化合物674mgを得た。
NMR:1.10 (3H, d, J=6), 1.21 (3H, d, J=6), 2.81 (3
H, d, J=5), 3.40 (1H, dd, J=4, 13), 3.46 (1H, br
d, J=11), 3.75 (1H, dd, J=2, 13), 3.96 (1H, brd, J
=14), 4.33-4.43 (1H, m), 4.49-4.60 (1H, m), 7.27
(1H, dd, J=2, 9), 7.31 (1H, d, J=2), 7.83 (1H, dd,
J=2, 5), 7.85 (1H, d, J=9), 8.17 (1H, d, J=2), 8.3
8 (1H, d, J=5), 8.69 (1H, dd, J=5), 9.23 (1H, s)
同様に製造例13-2乃至13-4を合成した。

製造例14

トランス-4-(4-シアノ3-トリフルオロメチル
フェニル)-2, 5-ジメチル-4'-(メチルアミ
ノ)スルホニルピペラジ-1-カルボキシアニリド
4-クロルスルホニルフェニルイソシアナート200mg
をジクロロメタン20mlに溶解し、-78℃にて参
考例1-1で合成したトランス-4-(2, 5-ジメチ
ルピペラジ-1-イル)-2-トリフルオロメチルベン
ゾニトリル400mgのジクロロメタン溶液5mlを
滴下し、1時間同温度で攪拌した。次いで40%メチル
アミンメタノール溶液400mgを加え室温にて1時間
攪拌した。溶媒を留去し、残留物を酢酸エチルに溶解
し、希塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫
酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣を
シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エ
チル-ヘキサン(1:1, v/v)溶出部より表題化合
物340mgを得た。

【0055】製造例15-1

トランス-4-(4-シアノ3-トリフルオロメチル
フェニル)-4'-フルオロ-N, 2, 5-トリメチル
ピペラジ-1-カルボキシアニリド
60%水素化ナトリウム69mgをDMF6mlに懸濁
し、氷冷下製造例1-1で合成したトランス-4-(4-
シアノ3-トリフルオロメチルフェニル)-4'-
フルオロ-2, 5-ジメチルピペラジ-1-カルボキ
シアニリド660mgを加え、50度で10分間攪拌し
た。反応溶液を氷冷し、ヨウ化メチル0.11mlを滴
下し室温にて2時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢
酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウ
ムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲル
カラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチル-ヘキ
サン溶出部より表題化合物620mgを得た。製造例1
5-1と同様に、製造例15-2及び15-3を合成し

た。なお製造例15-2ではヨウ化メチルの替わりに無水酢酸を使用した。

製造例16-1

4-[トランス-2, 5-ジメチル-4-(1-オキソ-1 λ 4-チオモルホリン-4-カルボニル)ピペラジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル

製造例7-6で合成した4-[2, 5-ジメチル-4-(チオモルホリン-4-カルボニル)ピペラジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル270mgをジクロロメタン7mlに溶解し、-78℃にて炭酸水素ナトリウム110mg及びメタクロロパーベンゾイックアシド(MCPBA)155mgを加え、同温度で6時間攪拌した。反応溶液にクロロホルムを加え、1規定水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、メタノール-クロロホルム(1:50, v/v)溶出部より表題化合物232mgを得た。製造例16-1と同様に、製造例16-2乃至16-5を合成した。尚、MCPBAの使用量は、生成物の酸化状態に応じて適宜調整した。

製造例17

4-[4-ベンジルオキシカルボニル-2-メチル-1-ピペラジン]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル

参考例10で合成したベンジル 3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート1.01g及び4-フルオロ-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル814mg及び炭酸カリウム2.38gをDMF20mlに加え100℃にて20時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、乾燥後溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチル-ヘキサン(3:1, v/v)溶出部より表題化合物440mgを得た。

【0056】製造例18-1

(2R, 5S)-トランス-4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-N-(2-クロロ-4-ピリジル)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

2-クロロイソニコチン酸3.4gをアセトニトリル50mlに懸濁し、オキザリルクロリド2.64ml及びDMF3滴を加え、室温にて40分攪拌した。次いでアジ化ナトリウム2.81g及びトリエチルアミン9.03mlを加え、室温にて1時間攪拌した。反応溶液に水を加え、エーテルにて抽出後、溶媒を留去し粗酸アシドを得た。これをトルエン30mlに溶解し45分間加熱還流した後、室温にて参考例11-1で合成した(2S, 5R)-4-(2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル2gを加え30分攪拌した。溶媒留去後、得ら

れた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(50:1, v/v)で溶出し表題化合物3.44gを得た。次いで酢酸エチル-ヘキサンより結晶化を行い表題化合物の結晶2.51gを得た。

NMR:1.10 (3H, d, J=6), 1.20 (3H, d, J=6), 3.36-3.51 (2H, m), 3.71-3.78 (1H, m), 3.86-3.93 (1H, m), 4.31-4.43 (1H, m), 4.46-4.56 (1H, m), 7.21-7.35 (2H, m), 7.45-7.55 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=2), 7.86 (1H, d, J=9), 8.17 (1H, d, J=6), 9.22 (1H, s)

以下、ラセミ又は対応する光学活性なトランス-4-(2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル、トランス-2-クロロ-4-(2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾニトリル、4-(ピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル、又はトランス-4-(2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾニトリルを用いて製造例18-1と同様に製造例18-2乃至18-30の合成を行った。一部の化合物は常法により塩酸塩として単離した。

製造例18-2

(2R, 5S)-4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-2, 5-ジメチル-N-(4-ピリジル)ピペラジン-1-カルボキサミド 1塩酸塩

NMR:1.11 (3H, d, J=7), 1.23 (3H, d, J=7), 3.15-3.90 (3H, m), 3.93-4.29 (1H, m), 4.30-4.50 (1H, m), 4.52-4.85 (1H, m), 7.20-7.40 (2H, m), 7.86 (1H, d, J=9), 8.15 (2H, d, J=7), 8.59 (2H, d, J=7), 10.78 (1H, s), 14.87 (1H, br s)

製造例18-4

(2R, 5S)-4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-2, 5-ジメチル-N-(6-トリフルオロメチル-3-ピリジル)ピペラジン-1-カルボキサミド

NMR:1.12 (3H, d, J=6), 1.22 (3H, d, J=7), 3.35-3.55 (2H, m), 3.72-3.79 (1H, m), 3.87-3.98 (1H, m), 4.32-4.59 (2H, m), 7.24-7.34 (2H, m), 7.80 (1H, d, J=9), 7.86 (1H, d, J=7), 8.15-8.22 (1H, m), 8.86 (1H, d, J=2), 9.17 (1H, s)

【0057】製造例18-5

(2R, 5S)-4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-N-(6-フルオロ-3-ピリジル)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

NMR:1.11 (3H, d, J=6), 1.20 (3H, d, J=7), 3.39 (1H, dd, J=4, 13), 3.44 (1H, dd, J=3, 14), 3.75 (1H, dd, J=1, 13), 3.89 (1H, br d, J=14), 4.30-4.42 (1H, m), 4.45-4.55 (1H, m), 7.09 (1H, dd, J=2, 9), 7.27 (1H, dd, J=2, 9), 7.31 (1H, d, J=2), 7.85 (1H, d, J=9), 8.05 (1H, ddd, J=3, 8, 9), 8.29 (1H, dd,

J=1, 2), 8.83 (1H, s)

製造例 18-7

(2R, 5S)-N-(6-シアノ-3-ピリジル)-4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド
NMR: 1.11 (3H, d, J=7), 1.22 (3H, d, J=6), 3.36-3.54 (2H, m), 3.68-3.82 (1H, m), 3.84-3.98 (1H, m), 4.31-4.45 (1H, m), 4.46-4.60 (1H, m), 7.20-7.36 (2H, m), 7.86 (1H, d, J=9), 7.91 (1H, d, J=9), 8.15 (1H, dd, J=2, 9), 8.85 (1H, d, J=2), 9.26 (1H, s)

製造例 18-8

(2R, 5S)-4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-N-(2-フルオロ-4-ピリジル)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド
NMR: 1.09 (3H, d, J=7), 1.20 (3H, d, J=7), 3.35-3.52 (2H, m), 3.68-3.82 (1H, m), 3.89 (1H, d, J=13), 4.30-4.44 (1H, m), 4.45-4.57 (1H, m), 7.22-7.35 (3H, m), 7.40 (1H, d, J=6), 7.86 (1H, d, J=9), 8.00 (1H, d, J=6), 9.29 (1H, s)

製造例 18-9

(2R, 5S)-4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-2, 5-ジメチル-N-(2-トリフルオロメチル-4-ピリジル)ピペラジン-1-カルボキサミド
NMR: 1.10 (3H, d, J=6), 1.21 (3H, d, J=6), 3.40 (1H, dd, J=6, 14), 3.47 (1H, br d, J=12), 3.76 (1H, br d, J=12), 3.91 (1H, d, J=14), 4.34-4.43 (1H, m), 4.48-4.56 (1H, m), 7.29 (1H, dd, J=2, 9), 7.31 (1H, d, J=2), 7.79 (1H, dd, J=2, 6), 7.86 (1H, d, J=9), 8.06 (1H, d, J=2), 8.51 (1H, d, J=6), 9.37 (1H, s)

【0058】製造例 19-1

(2R, 5S)-4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-N-(2-メトキシ-6-メチル-4-ピリジル)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

2-メトキシ-6-メチル-4-ピリジンカルボン酸エチルエステル1.20gのTHF10ml溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液6.1mlを加え、室温で1時間20分攪拌した後、反応溶媒を留去し2-メトキシ-6-メチル-4-ピリジンカルボン酸ナトリウム塩を得た。次いで製造例 18-1と同様の操作により表題化合物を得た。

NMR: 1.08 (3H, d, J=6), 1.17 (3H, d, J=6), 2.30 (3H, s), 3.35-3.45 (2H, m), 3.69-3.75 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.83-3.89 (1H, m), 4.32-4.40 (1H, m), 4.45-4.54 (1H, m), 6.82-6.85 (1H, m), 6.97-6.99 (1H, m), 7.23-7.31 (2H, m), 7.84 (1H, d, J=9), 8.83 (1H, s)

同様に製造例 19-2乃至19-6を合成した

製造例 19-2

トランス-4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-N-(2-シクロプロピル-6-メトキシ-4-ピリジル)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

NMR: 0.80-0.93 (4H, m), 1.84-1.95 (1H, m), 3.73 (3H, s), 6.78 (1H, d, J=2), 7.03 (1H, d, J=2), 7.21-7.33 (2H, m), 7.85 (1H, d, J=9), 8.82 (1H, s)

【0059】製造例 20

(2R, 5S)-N-(2-アセチル-4-ピリジル)-4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

2-アセチル-4-ピリジンカルバミン酸 α -ブチルエステル1.41gのクロロホルム12.5ml溶液に氷冷攪拌下、トリフルオロ酢酸12.5mlを加えた。ただちに室温まで昇温させ、2時間40分攪拌した。減圧にて溶媒を留去し粗アミンを得た。本化合物をピリジン25mlに溶解させ氷冷攪拌下、フェニルクロロホルメート0.83mlを加えた。ただちに室温まで昇温させた。8時間30分後、(2S, 5R)-4-(2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル1.4gのピリジン10ml溶液を加えた後、1時間加熱還流した。室温まで冷却させ反応溶液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水溶液で洗浄し無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥後、減圧にて溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、メタノール-クロロホルム(1:99, v/v)溶出部より表題化合物1.03gを得た。

NMR: 1.10 (3H, d, J=7), 1.20 (3H, d, J=7), 2.61 (3H, s), 3.34-3.52 (2H, m), 3.75 (1H, d, J=14), 3.92 (1H, d, J=14), 4.28-4.45 (1H, m), 4.46-4.62 (1H, m), 7.20-7.35 (2H, m), 7.78-7.91 (2H, m), 8.12 (1H, d, J=2), 8.48 (1H, d, J=6), 9.24 (1H, s)

製造例 21

(2R, 5S)-N-(2-アミノピリミジン-4-イル)-4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

製造例 6-2で合成した(2R, 5S)-4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-N-[2-(1, 1-ジメチルエトキシカルボニル)アミノピリミジン-4-イル]-2, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド2.8gのジクロロエタン60ml溶液にトリフルオロ酢酸15mlを添加し、室温下約12時間攪拌した。反応液を減圧下留去して得られた残留物に飽和重曹水を添加した後、クロロホルムにて抽出した。得られた有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させ、溶媒留去により得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(30:1, v/v)溶出部より表題化合物1.97gを得た。次いで

酢酸エチル-ヘキサンにて結晶化を行い、表題化合物1.5 gを結晶として得た。

NMR: 1.08 (3H, d, J=7), 1.16 (3H, d J=7), 3.36-3.43 (2H, m), 3.70 (1H, dd, J=2, 13), 3.88 (1H, d, J=13), 4.33 (1H, br s), 4.50 (1H, br s), 6.19 (2H, s), 6.99 (1H, d, J=6), 7.23 (1H, dd, J=2, 9), 7.29 (1H, d, J=2), 7.83 (1H, d, J=9), 8.01 (1H, d, J=6), 9.17 (1H, s)

【0060】製造例22-1

(+/-)-トランス-N-(2-アセチルアミノピリミジン-4-イル)-4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

製造例21と同様に合成した(+/-)-トランス-N-(2-アミノピリミジン-4-イル)-4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド0.51gを含むピリジン10 ml溶液中に無水酢酸1.2 mlを添加し室温下約12時間攪拌後、さらに70℃で約1時間加熱した。反応液を減圧下留去して得られた残留物に0.5規定水酸化ナトリウム水溶液を添加した後、クロロホルムにて抽出した。得られた有機層を水洗した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させ、溶媒留去により得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて単離し、クロロホルム-メタノール-28%アンモニア水(500:9:1, v/v/v)溶出部より表題化合物0.46 gを得た。さらに酢酸エチル-ヘキサン溶液にて結晶化を行うことにより白色結晶0.31 gを得た。同様に製造例22-2を合成した。

製造例23-1

(+/-)-トランス-N-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

製造例12-1と同様に合成した(+/-)-トランス-4-{[4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボニル]アミノ}ピリジン-2-カルボン酸1.38g, D P P A 1.5mlおよびトリエチルアミン1.5mlのt-ブタノール50ml溶液を8時間加熱還流後、減圧下溶媒を留去した。これにトリフルオロ酢酸30mlを加え室温にて1時間攪拌し、減圧下溶媒を留去後、飽和重曹水でアルカリ性とした。次いで酢酸エチルで抽出し有機層を精製水次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロ

マトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール(10:1, v/v)溶出部より表題化合物0.94gを得た。これを酢酸エチル-ヘキサンより結晶化することにより、表題化合物0.72gを白色結晶として得た。同様に製造例23-2を合成した。

【0061】製造例24

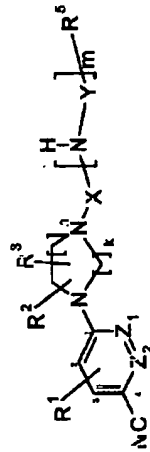
トランス-N-(6-アミノスルホニル-3-ピリジル)-4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミドトランス-4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-N-(6-メタンスルホニル-3-ピリジル)-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド2.48gのTHF溶液100mlに、ターシャリーブチルリチウムの1.54Mペンタン溶液 7.3mlを-78℃にて滴下後-30℃で15分間攪拌した。再び-78℃に冷却後、トリノルマルブチルボランの1.0Mテトラヒドロフラン溶液15.5 mlを加え、1時間かけて室温に昇温後、18時間加熱還流した。氷冷下、酢酸ナトリウム5.91g、水50ml及びヒドロキシルアミン-O-スルホン酸491mgを加え、室温にて一晚攪拌した。反応溶液を酢酸エチルにより抽出後、有機層を飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄し硫酸マグネシウムにて乾燥後溶媒を留去した。得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(9:1, v/v)で溶出し表題化合物414mgを得た。次いでエタノールより2回結晶化を行い表題化合物の結晶271mgを得た。また、上記製造例の他に、明細書に開示した製造方法や、通常の合成法を適応して製造例25乃至28の化合物も同様に合成できる。以下の表に上記製造例の構造及び物性値を示す。なお、表中の記号は参考例の表と同様の意味を有し、それ以外の記号については以下の意味を有する。また、R²、R³の結合位置は、命名法に従って記載した。

Ex.: 製造例番号、DATA: 物理化学的性状、mp: 融点℃(再結晶溶媒)、MS: 質量分析値、i-Pr: イソプロピル、t-Bu: t-ブチル、Ac: アセチル、c-Pr: シクロプロピル、Py: ピリジル、Pm: ピリミジル、Im: イミダゾール、Qy: キノリル、Mor: モルホリノ、AcOEt: 酢酸エチル、EtOH: エタノール、Et2O: ジエチルエーテル、1,2-diCl-Et: 1,2-ジクロロエタン、i-Pr2O: ジイソプロピルエーテル、MeOH: メタノール、i-PrOH: イソプロパノール、Hex: ヘキサン

【0062】

【表6】

Table 7 (1)



Ex.	R ¹	Z ₁	Z ₂	R ²	R ³	k	n	X	Y	m	R ⁵	R ⁵ の置換基	DATA	備考
1-1	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-F	mp: 200-203 (acetone+Pr ₂ O)	trans
1-2	3-CF ₃	CH	CH	H	H	3	1	CO	-	1	Ph	4-F	mp: 179-180 (AcOEt)	
1-3	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-OCF ₃	MS (FAB) m/z 487 [(M+H) ⁺]	trans
1-4	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-NO ₂	MS (FAB) m/z 446 [(M+H) ⁺]	trans
1-5	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-OMe	MS (FAB) m/z 433 [(M+H) ⁺]	trans
1-6	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-ON	MS (FAB) m/z 428 [(M+H) ⁺]	trans
1-7	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-COOEt	MS (FAB) m/z 475 [(M+H) ⁺]	trans
1-8	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-Ac	MS (FAB) m/z 445 [(M+H) ⁺]	trans
1-9	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	2,4,6-t ₃ F	MS (FAB) m/z 457 [(M+H) ⁺]	trans
1-10	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-SMe	MS (FAB) m/z 449 [(M+H) ⁺]	trans
1-11	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	6-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-F	mp: 205 (AcOEt)	cis
1-12	H	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-F	MS (FAB) m/z 353 [(M+H) ⁺]	trans
1-13	2-F	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-F	MS (FAB) m/z 371 [(M+H) ⁺]	trans
1-14	3-CN	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-CN	MS (FAB) m/z 385 [(M+H) ⁺]	trans
1-15	2-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-F	MS (FAB) m/z 421 [(M+H) ⁺]	trans
1-16	3-CF ₃	CH	CH	3-Me	H	2	1	CO	-	1	Ph	4-F	mp: 197-199 (AcOEt+Pr ₂ O)	
1-17	3-CF ₃	CH	CH	3-Et	H	2	1	CO	-	1	Ph	4-F	mp: 180-182 (AcOEt+Pr ₂ O)	
1-18	3-CF ₃	CH	CH	3-IPr	H	2	1	CO	-	1	Ph	4-F	MS (FAB) m/z 435 [(M+H) ⁺]	
1-19	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	H	2	1	CO	-	1	Ph	2,4-diF	MS (FAB) m/z 425 [(M+H) ⁺]	
1-20	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Cyclohexyl	-	MS (FAB) m/z 409 [(M+H) ⁺]	trans
1-21	3-Cl	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	t-Bu	-	MS (FAB) m/z 349 [(M+H) ⁺]	trans
1-22	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Et	-	MS (FAB) m/z 355 [(M+H) ⁺]	trans
1-23	H	N	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-F	MS (FAB) m/z 354 [(M+H) ⁺]	trans
1-24	3-F	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-F	mp: 175-176 (AcOEt+Hex)	trans
1-25	3-Bz	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	2,4-diF	mp: 179-180 (AcOEt+Hex)	trans
1-26	3-OMe	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	2,4-diF	mp: 174-176 (AcOEt+Hex)	trans

【0063】

【表7】

Table 7(1)の続き

Ex.	R ¹	Z ₁	Z ₂	R ²	R ³	k	n	X	Y	m	R ⁵ の置換基	R ⁵	DATA	備考
1-27	3-Me	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	2,4-diF	mp: 197-198 (AcOEt)	trans
1-28	3-CF ₃	Cn	Cn	2-Me	5-Me	2	1	SO ₂	-	0	Ph	4-F	MS (FAB) m/z 442 [(M+H)+]	trans
1-29	3-CF ₃	CH	CH	3-Me	5-Me	2	1	CO	-	0	Ph	4-F	mp: 181-182 (i-Pr ₂ O)	cis
1-30	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CS	-	1	Ph	4-F	MS (FAB) m/z 437 [(M+H)+]	trans
1-31	3-CF ₃	Cn	Cn	2-Me	5-Me	2	1	CO	CO	1	Ph	4-F	MS (FAB) m/z 449 [(M+H)+]	trans
1-32	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	0	-O-CH ₂ -Ph	-	MS (FAB) m/z 418 [(M+H)+]	trans
1-34	3-CF ₃	CH	CH	H	H	2	1	CO	-	1	Ph	4-F	mp: 214-217 (Cn ₂ C ₂)	
1-35	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	-	MS (FAB) m/z 403 [(M+H)+]	trans
1-36	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-CF ₃	MS (FAB) m/z 471 [(M+H)+]	trans
1-37	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-Cl	MS (FAB) m/z 437 [(M+H)+]	trans
1-38	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	3-F	MS (FAB) m/z 421 [(M+H)+]	trans
1-39	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	2-F	MS (FAB) m/z 421 [(M+H)+]	trans
1-40	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	CH ₂	1	Ph	-	MS (FAB) m/z 417 [(M+H)+]	trans
1-41	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-OPh	MS (FAB) m/z 495 [(M+H)+]	trans
1-42	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-IPr	MS (FAB) m/z 445 [(M+H)+]	trans
1-43	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	3,4-diF	MS (FAB) m/z 439 [(M+H)+]	trans
1-44	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	2,4-diF	MS (FAB) m/z 439 [(M+H)+]	trans
1-45	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-Br	MS (FAB) m/z 481 [(M+H)+]	trans
1-46	3-CF ₃	Cn	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	3-CN	MS (FAB) m/z 428 [(M+H)+]	trans
1-47	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	3,5-diF	MS (FAB) m/z 439 [(M+H)+]	trans
1-48	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	2-OMe	MS (FAB) m/z 433 [(M+H)+]	trans
1-49	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	3-OMe	MS (FAB) m/z 433 [(M+H)+]	trans
1-50	3-Cl	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-F	MS (FAB) m/z 387 [(M+H)+]	trans
1-51	3-CN	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-F	MS (FAB) m/z 378 [(M+H)+]	trans
1-52	3-CF ₃	CH	CH	3-Me	H	2	1	CO	-	1	Py	2,8-diCl	mp: 257-260 (i-Pr ₂ O)	trans
1-53	3-CF ₃	Cn	Cn	3-Me	3-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-F	mp: 179-180 (AcOEt-i-Pr ₂ O)	trans
1-54	3-CF ₃	CH	CH	3-Me	H	2	1	CO	-	1	Ph	2,4-diF	mp: 144-145 (AcOEt-i-Pr ₂ O)	
1-55	3-CF ₃	CH	CH	3-Me	H	2	1	CO	-	1	Ph	2-CF ₃ , 4-F	mp: 146-148 (AcOEt-Hex)	
1-56	3-Cl	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	2-Br, 4-F	MS (FAB) m/z 465 [(M+H)+]	trans

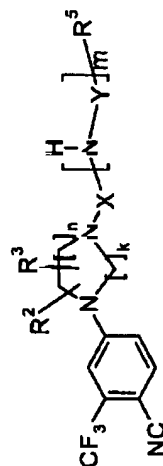
【0064】

【表8】

Table 7 (2)

Ex.	構造	DATA	備考
1-33		mp: 162 (AcOEt)	trans

Table 8



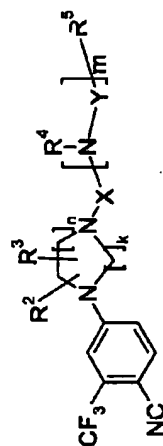
Ex.	R ²	R ³	k	n	X	Y	m	R ³	R ⁵ の置換基	DATA	備考
2-1	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	2-Thienyl	-	MS (FAB) m/z 409 [(M+H)+]	trans
2-2	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	2-Furyl	-	MS (FAB) m/z 393 [(M+H)+]	trans
2-3	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	3-Py	-	mp: 163 (AcOEt)	trans
2-4	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	3-Py	2-F	MS (FAB) m/z 422 [(M+H)+]	trans
2-5	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	4-Py	-	MS (FAB) m/z 404 [(M+H)+]	trans
2-6	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	3-Py	6-Me	mp: 233-234 (AcOEt)	trans
2-7	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	3-Py	2-Onle	mp: 174-176 (AcOEt)	trans
2-8	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	2-CN	MS (FAB) m/z 428 [(M+H)+]	trans
2-9	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	3-Py	5-CN	MS (FAB) m/z 429 [(M+H)+]	trans
3-1	2-Me	5-Me	2	1	CO	(Cn2)2	1	Ph	-	MS (FAB) m/z 431 [(M+H)+]	trans
3-2	2-Me	5-Me	2	1	CO	CH2	1	1-Naphthyl	-	MS (FAB) m/z 467 [(M+H)+]	trans
3-3	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Pyrazine-2-yl	-	mp: 167 (AcOEt-Hex)	trans
3-4	2-Me	5-Me	2	1	CO	CH2	1	Ph	4-F	MS (FAB) m/z 435 [(M+H)+]	trans
5-1	2-Me	5-Me	2	1	CO	C(CH3)2-	1	Ph	-	mp: 152.5-153.5 (AcOEt-Hex)	trans
5-2	3-Me	3-Me	2	1	CO	-	1	3-Py	-	MS (FAB) m/z 404 [(M+H)+]	
5-3	3-Me	3-Me	2	1	CO	-	1	Pyrazine-2-yl	-	mp: 173-174 (AcOEt-Hex)	
6-1	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	4-Py	2-Br	MS (FAB) m/z 482 [(M+H)+]	(2R, 5S)
6-2	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	4-Pm	2-tBuOCONH-	MS (FAB) m/z 520 [(M+H)+]	(2R, 5S)

【表9】

Table 8 の続き

Ex.	R ²	R ³	k	n	X	Y	m	R ³	R ³ の置換基	DATA	備考
6-3	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	4-Py	2-Im-1-yl	mp: 238-240 (AcOEt-Hex)	trans
6-4	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	4-Py	3-COPh	MS (FAB) m/z 508 [(M+H)+]	trans
6-5	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	isoxazol-3-yl	5-Me	MS (FAB) m/z 408 [(M+H)+]	trans
6-6	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-Im-1-yl	mp: >210 (EtOH)	trans 1 塩酸塩
6-7	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	1,3,4-thiazol-2-yl	-	MS (FAB) m/z 411 [(M+H)+]	trans
6-8	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	1,3,4-thiazol-2-yl	-	mp: 180-182 (AcOEt-Hex)	trans
6-9	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Im-2-yl	1-Me	mp: 190-192 (AcOEt-Hex)	trans
6-10	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Benzothiazol-6-yl	-	MS (FAB) m/z 460 [(M+H)+]	trans
6-11	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Benzimidazol-2-yl	-	MS (FAB) m/z 443 [(M+H)+]	trans
6-12	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	2-Py	-	mp: 195-197 (AcOEt-EtOH)	trans 1 塩酸塩
6-13	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	3-Py	6-OMe	mp: 184-185 (AcOEt-Hex)	(2R, 5S)
6-14	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Tetrazol-5-yl	-	MS (FAB) m/z 417 [(M+Na)+]	trans 1 Na塩
6-15	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	3-Py	2-NO ₂	MS (FAB) m/z 447 [(M-H)-]	trans
6-16	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	2-Py	3-Me	mp: 119.5-121.0 (MeOH-EtO)	trans 1 塩酸塩

Table 9



Ex	R ²	R ³	k	n	X	R ⁴	Y	m	R ⁵	R ⁵ の置換基	DATA	備考
7-1	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	CH ₂	1	3-Py	6-OMe	MS (FAB) m/z 448 [(M+H)+]	(2R, 5S)
7-2	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	(CH ₂) ₂	1	thor	-	MS (FAB) m/z 440 [(M+H)+]	trans
7-3	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	CH ₂	1	Tetrahydrofuran-2-yl	-	mp: 142-143.5 (AcOEt-Hex)	trans
7-4	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	CH ₂	1	COOEt	-	MS (FAB) m/z 413 [(M+H)+]	trans
7-5	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	(CH ₂) ₂	1	4-Py	-	MS (FAB) m/z 432 [(M+H)+]	trans
7-6	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	R ⁴ -R ⁵ :Thiomorpholino-4-yl	-	-	-	MS (FAB) m/z 413 [(M+H)+]	trans
7-7	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	CH ₂	1	3-Py	6-Cl	MS (FAB) m/z 452 [(M+H)+]	trans
7-8	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	CH ₂	1	2-Py	6-Cl	mp: 157-159 (AcOEt-Hex)	trans

【0066】

【表10】

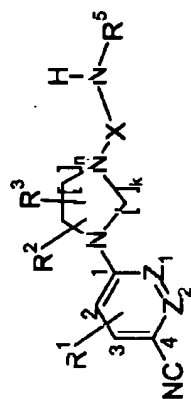
Table 9 の続き

Ex	R ²	R ³	k	n	X	R ⁴	Y	m	R ⁵	R ⁵ の置換基	DATA	備考
7-9	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	CH ₂	1	3-Py	-	mp: 138-139 (AcOEt-Hex)	trans
7-10	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	CH ₂	1	Py, az, ie-2-yl	-	mp: 118.5-120.5 (AcOEt-Hex)	trans
7-11	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	CH ₂	1	2-Py	3-Me	MS (FAB) m/z 432 [(M+H)+]	trans
8-1	5-Me	5-Me	1	1	CO	H	-	1	Ph	4-F	mp: 199-200 (i-Pr ₂ O)	
8-2	H	H	1	3	CO	H	-	1	Ph	4-F	mp: 163-164 (i-Pr ₂ O)	
9	2-Me	5-Me	2	1	SO ₂	H	-	1	Ph	4-F	MS (FAB) m/z 457 [(M+H)+]	trans
10	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	-	1	Ph	4-N ₂	MS (FAB) m/z 418 [(M+H)+]	trans
11	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	-	1	Ph	4-NHCOMe	MS (FAB) m/z 460 [(M+H)+]	trans
12-1	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	-	1	4-Py	2-COOH	MS (FAB) m/z 446 [(M+H)+]	(2R, 5S)
12-2	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	-	1	Ph	4-COOH	MS (FAB) m/z 447 [(M+H)+]	trans
12-3	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	-	1	3-Py	6-COOH	MS (FAB) m/z 448 [(M+H)+]	(2R, 5S)
13-1	2-Me	5-Me	2	1	CO	n	-	1	4-Py	2-CONHMe	MS (FAB) m/z 461 [(M+H)+]	(2R, 5S)
13-2	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	-	1	Ph	4-CONHMe	MS (FAB) m/z 460 [(M+H)+]	trans
13-3	2-Me	5-Me	2	1	CO	n	-	1	Ph	4-CONMe ₂	MS (FAB) m/z 474 [(M+H)+]	trans
13-4	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	-	1	Ph	4-CONH ₂	MS (FAB) m/z 446 [(M+H)+]	trans
14	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	-	1	Ph	4-SO ₂ NHMe	MS (FAB) m/z 496 [(M+H)+]	trans
15-1	2-Me	5-Me	2	1	CO	Me	-	1	Ph	4-F	MS (FAB) m/z 435 [(M+H)+]	trans
15-2	2-Me	5-Me	2	1	CO	COMe	-	1	Ph	2,4-diF	MS (FAB) m/z 481 [(M+H)+]	trans
15-3	2-Me	5-Me	2	1	CO	Me	CH ₂	1	3-Py	-	MS (FAB) m/z 432 [(M+H)+]	trans
16-1	2-Me	5-Me	2	1	CO	R ⁴ +R ⁵ :1-oxo-thiomorpholino-4-yl					mp: 173-175 (AcOEt-Hex)	trans
16-2	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	-	1	Ph	4-SO ₂ Me	MS (FAB) m/z 481 [(M+H)+]	trans
16-3	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	-	1	4-Py	2-SOMe	MS (FAB) m/z 466 [(M+H)+]	trans
16-4	2-Me	5-Me	2	1	CO	H		1	3-Py	6-SO ₂ Me	MS (FAB) m/z 482 [(M+H)+]	trans
16-5	2-Me	5-Me	2	1	CO	R ⁴ +R ⁵ :1,1-dioxo-thiomorpholino-4-yl					mp: 243-245 (AcOEt)	trans
17	2-Me	5-H	2	1	CO	-	-	0	O-CH ₂ -Ph	-	MS (FAB) m/z 404 [(M+H)+]	trans

【0067】

【表11】

Table 10 (i)



Ex	R ¹	Z ₁	Z ₂	R ²	R ³	k	n	X	R ⁴ の置換基	DATA	備考
4	3-F	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	Ph 2,4-diBr	MS (FAB) m/z 508, 511[(M+H)+]	trans
18-1	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py 2-Cl	mp:212-214(AcOEt-Hex)	(2R, 5S)
18-2	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py -	mp:>200(EtOH-IPr ₂ O)	(2R, 5S) 1 塩酸塩
18-3	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py 2-COOMe	MS (FAB) m/z 462 [(M+H)+]	(2R, 5S)
18-4	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	3-Py 6-CF ₃	mp:181-183(AcOEt-Et ₂ O)	(2R, 5S)
18-5	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	3-Py 6-F	mp:163-165(AcOEt-Hex)	(2R, 5S)
18-6	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py 2-SMe	MS (FAB) m/z 450 [(M+H)+]	(2R, 5S)
18-7	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	3-Py 6-CN	mp:220-222(AcOEt)	(2R, 5S)
18-8	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py 2-F	MS (FAB) m/z 422 [(M+H)+]	(2R, 5S)
18-9	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py 2-CF ₃	MS (FAB) m/z 472 [(M+H)+]	(2R, 5S)
18-10	3-Cl	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py -	mp:179-184(EtOH)	trans, 1 塩酸塩
18-11	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	3-Py OCH ₂ CF ₃	MS (FAB) m/z 502[(M+H)+]	(2R, 5S)
18-12	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	3-Py 2-OPh	MS (FAB) m/z 496 [(M+H)+]	trans
18-13	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py 2-tBu	mp:175-177(AcOEt-Hex)	trans
18-14	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	3-Py 6-SMe	MS (FAB) m/z 450 [(M+H)+]	trans
18-15	3-CF ₃	CH	CH	H	H	2	1	CO	4-Py 2-F	mp:>200(AcOEt)	
18-16	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py 2-OMe	MS (FAB) m/z 434 [(M+H)+]	(2R, 5S)
18-17	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py 2-Me	MS (FAB) m/z 418 [(M+H)+]	(2R, 5S)
18-18	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py 2-Cl	mp:213-215(AcOEt-Hex)	(2S, 5R)
18-19	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py -	mp:>200(i-Pr ₂ O)	(2S, 5R) 1 塩酸塩
18-20	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	3-Py 5-Cl	MS (FAB) m/z 438 [(M+H)+]	(2R, 5S)
18-21	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	3-Py 6-Me	MS (FAB) m/z 418 [(M+H)+]	(2R, 5S)

【表12】

Table 10 (1)の続き

Ex	R ¹	Z ₁	Z ₂	R ²	R ³	κ	n	X	R ⁵	R ⁵ の置換基	DATA	備考
18-22	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py	2-OCH ₂ CF ₃	MS (FAB) m/z 502 [(M+H)+]	(2R, 5S)
18-23	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py	2,6-diMe	MS (FAB) m/z 432 [(M+H)+]	(2R, 5S)
18-24	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py	2-i-Pr	mp: 171-174 (AcOEt-hex)	trans
18-25	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	3-Py	2-F	MS (FAB) m/z 422 [(M+H)+]	trans
18-26	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	3-Py	6-CO ₂ Me	MS (FAB) m/z 462 [(M+H)+]	trans
18-27	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	3-Py	6-NMeAc	MS (FAB) m/z 475 [(M+H)+]	trans
18-28	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	2-Qy	-	MS (FAB) m/z 454 [(M+H)+]	(2R, 5S)
18-29	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Benzofurazanyl	-	MS (FAB) m/z 444 (M+)	(2R, 5S)
19-1	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py	2-OMe, 6-Me	MS (FAB) m/z 448 [(M+H)+]	(2R, 5S)
19-2	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py	2-o-Pr, 6-OMe	MS (FAB) m/z 474 [(M+H)+]	trans
19-3	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py	2-Mor	mp: 235-247 (EtOH-AcOEt)	trans 1 塩酸塩
19-4	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py	2-El, 6-OMe	MS (FAB) m/z 462 [(M+H)+]	trans
19-5	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py	2-O-i-Pr	MS (FAB) m/z 462 [(M+H)+]	trans 1 塩酸塩
19-6	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py	2-(Mor-(CH ₂) ₂ -O)-	MS (FAB) m/z 533 [(M+H)+]	(2R, 5S) 2 塩酸塩
20	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py	2-Ac	MS (FAB) m/z 446 [(M+H)+]	(2R, 5S)
21	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Pm	2-NH ₂	MS (FAB) m/z 420 [(M+H)+]	(2R, 5S)
22-1	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Pm	2-NHAc	mp: 191-193 (AcOEt-Hex)	trans
22-2	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py	2-NHSO ₂ Me	mp: 172-174 (AcOEt)	trans
23-1	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py	2-NH ₂	mp: 208-211 (AcOEt-Hex)	trans
23-2	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	3-Py	6-NH ₂	MS (FAB) m/z 419 [(M+H)+]	(2R, 5S)
24	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	3-Py	6-SO ₂ NH ₂	mp: 147-153 (EtOH)	trans
25	3-Cl	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	3-Py	6-OMe		trans
26	3-Cl	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py	2-Et		trans
27	3-Cl	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py	2-F		trans
28	3-Cl	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	3-Py	6-CF ₃		trans

【0069】

【表13】

Table 10 (2)

Ex.	構造	DATA	備考
1-33		mp: 182 (AcOEt)	trans
2-10		MS (FA ⁺) m/z 410 [(M+H) ⁺]	trans 1 塩酸塩
18-30		MS (FA ⁺) m/z 483[(M+H) ⁺]	trans 1 塩酸塩

本発明化合物の有用性は、下記の実施例により確認されている。

【0070】

【実施例】実施例1 ラット アンドロゲン受容体に対する結合活性の評価

(1) ラット前立腺細胞質分画の調製

精巢摘出24時間後の20週齢雄性Wistarラットから腹側前立腺を摘出した。ホモジナイズ後、800×g×20分間遠心分離後、上清をさらに223,000×g×60分間遠心分離し、上清を回収し細胞質分画を得た。

(2) 前立腺細胞質アンドロゲン受容体に対する³H-ミボレロンの特異的結合の測定

(1)で得た細胞質分画をタンパク濃度で1mg/mlに調製したものをラット アンドロゲン受容体溶液とした。ラット アンドロゲン受容体溶液400μlに³H-ミボレロン、トリウムシノロン アセテート、ジメチルスルホキシド(DMSO)を最終濃度でそれぞれ1nM、1μM、5%となるよう加え最終容量を0.5mlとした。4℃で18時間静置した後、0.05% デキストラン-T70および0.5% ダルコ G-60を含む溶液500μlを加え混合し、4℃で15分間静置した後に遠心分離して上清を回収した。回収した上清600μlにバイオフィロー 5mlを加え混合後、放射活性を測定し、ラット アンドロゲン受容体への³H-ミボ

レロンの総結合量を求めた。非特異的結合量は、上記のDMSOの代わりに非標識のミボレロンを含むDMSO溶液を非標識ミボレロン最終濃度が40μMとなるよう加え、上記と同様にして求めた。総結合量と非特異的結合量との差をアンドロゲン受容体に結合した特異的結合量とした。

【0071】(3) ³H-ミボレロンの特異的結合に対する本発明化合物の阻害活性

本発明化合物を含むDMSO溶液を濃度を変えて³H-ミボレロンと同時に加え、(2)と同様に反応させ、本発明化合物が存在した場合のラット アンドロゲン受容体に結合した³H-ミボレロンの特異的結合量を求めた。この値と(2)で求めた値より、³H-ミボレロンの特異的結合に対する本発明化合物の阻害活性のIC₅₀を求めた。さらにIC₅₀から解離常数KiをCheng and Prusoffの式*により求めた。

*:Cheng Y.C. and Prusoff W.H., Relationship between the inhibition constant (Ki) and the concentration of inhibitor which cause 50% inhibition of an enzymatic reaction., Biochem.pharmacol., 22, 3099(1973)

以下の表に本発明化合物の実験結果を示す。

【0072】

【表14】

化合物	ラット アンドロゲン受容体に対する結合活性 (Ki :nM)
6-1	7.58
6-13	3.58
13-1	1.91
18-4	5.01
18-7	6.66
18-8	15.6
21	1.81

上記試験結果より、本発明化合物は特異的にアンドロゲン受容体と結合し、アンドロゲンとアンドロゲン受容体との結合を阻害することが確認された。

【0073】実施例2 成熟雄性ラットに対する前立腺縮小作用

10週令の雄性Wistarラットに対して、本発明化合物を0.5% メチルセルロース溶液に懸濁し1日1回15日間連続経口投与した。最終投与6時間後、腹側前立腺の湿重

量を測定し、本発明化合物の前立腺縮小作用を検討した。本発明化合物の前立腺縮小作用は、本発明化合物を投与した群を試験群、メチルセルロースのみを投与した群を対照群、投与直前に去勢しその後メチルセルロースのみを投与した群を去勢群として、以下の計算式により算出した。

$$\text{縮小率 (\%)} = 100 (B - A) / (B - C)$$

A : 試験群の腹側前立腺湿重量

B：対照群の腹側前立腺湿重量

C：去勢群の腹側前立腺湿重量

これにより求めた縮小率から直線回帰法によりED₅₀値を算出した。上記試験結果により、表14に示した化合物のED₅₀は0.3~11mg/kgであり、現在使用されている抗アンドロゲン剤の中で最も強力な作用を有するビカルタミドよりも約2~60倍の活性を示した。従って、本発明化合物は強力なアンドロゲン受容体阻害作用及び非常に優れた成熟雄性ラットの前立腺縮小作用を有し、アンドロゲンが増悪因子となる前立腺癌、前立腺肥大症、男性化

症、多毛症、禿頭症、ざ瘡、脂漏等の疾患の治療剤として有用である。

【0074】

【発明の効果】本発明化合物はアンドロゲン受容体に特異的に結合し、強力な抗アンドロゲン作用を有する。また血中の性ホルモンへの影響が少なく、強力な抗アンドロゲン剤として有用な化合物である。従って、本発明化合物は前立腺癌、前立腺肥大症、男性化症、多毛症、禿頭症、ざ瘡、脂漏等の治療又は予防剤として有用である。

フロントページの続き

(51)Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	(参考)
A 6 1 K 31/551		A 6 1 K 31/551	
A 6 1 P 5/28		A 6 1 P 5/28	
13/08		13/08	
17/08		17/08	
17/10		17/10	
17/14		17/14	
35/00		35/00	
// C 0 7 D 233/02		C 0 7 D 233/02	
241/04		241/04	
241/24		241/24	
243/08	5 0 6	243/08	5 0 6
401/04		401/04	
401/06		401/06	
401/12		401/12	
401/14		401/14	
403/12		403/12	
405/12		405/12	
409/12		409/12	
417/12		417/12	
(72)発明者 上久保 隆		(72)発明者 森友 博幸	
茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内		茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内	
(72)発明者 豊島 啓		(72)発明者 松久 彰	
茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内		茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内	
(72)発明者 三水 清寛		(72)発明者 平野 祐明	
茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内		茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内	
(72)発明者 河南 英次		(72)発明者 宮崎 洋二	
茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内		茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内	
(72)発明者 今村 雅一		(72)発明者 野澤 栄典	
茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内		茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内	

(72)発明者 岡田 稔
茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株
式会社内

(72)発明者 神徳 宏
茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株
式会社内

(72)発明者 太田 光昭
茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株
式会社内

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB02 BB03 BB09
CC34 CC62 CC64 CC67 CC73
CC75 CC92 DD12 DD14 DD22
DD25 DD29 DD34 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BA03 BB02
BC17 BC28 BC36 BC38 BC42
BC48 BC49 BC82 BC84 BC88
GA10 MA01 MA04 NA14 ZA81
ZA89 ZB26 ZC11

* NOTICES *

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention] This invention relates to the physic constituent which makes an active principle physic, a new cyanophenyl derivative especially useful as an anti-androgen medicine, or its salt.

[0002]

[Description of the Prior Art] The androgen which is a kind of steroid hormone is secreted from a testis or the adrenal cortex, and causes a male sex hormone operation. The androgen is incorporated in a target cell, and acts on an androgen receptor, and this acceptor that the androgen combined forms a dimer. Subsequently, this dimer combines with the androgen-response-element on DNA, composition of m-RNA is promoted, and in the living body and various operations are made to discover by guiding the protein which manages an androgen operation (Prostate Suppl., 6 and 1996, 45-51, Trends in Endocrinology and Metabolism, 1998, 9 (8), 317-324).

[0003] A prostatic cancer, prostatomegaly, masculinism, a virilism, the baldness, the acne, the seborrhea, etc. are mentioned to the disease from which the androgen serves as an exacerbation factor. Therefore, the anti-androgen agent is used for the therapy of the disease in which these androgen participates.

* NOTICES *

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

TECHNICAL FIELD

[Field of the Invention] This invention relates to the physic constituent which makes an active principle physic, a new cyanophenyl derivative especially useful as an anti-androgen medicine, or its salt.

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

PRIOR ART

[Description of the Prior Art] The androgen which is a kind of steroid hormone is secreted from a testis or the adrenal cortex, and causes a male sex hormone operation. The androgen is incorporated in a target cell, and acts on an androgen receptor, and this acceptor that the androgen combined forms a dimer. Subsequently, this dimer combines with the androgen-response-element on DNA, composition of m-RNA is promoted, and in the living body and various operations are made to discover by guiding the protein which manages an androgen operation (Prostate Suppl., 6 and 1996, 45-51, Trends in Endocrinology and Metabolism, 1998, 9 (8), 317-324).

[0003] A prostatic cancer, prostatomegaly, masculinism, a virilism, the baldness, the acne, the seborrhea, etc. are mentioned to the disease from which the androgen serves as an exacerbation factor. Therefore, the anti-androgen agent is used for the therapy of the disease in which these androgen participates. The compound which has the steroid frame of substrate resemblance as an anti-androgen agent used by the current clinical one, and the compound which has a non-steroid frame are known. Although KURORU serious non acetate etc. is known as the former, since these compounds do not have enough operation separation with other steroids of structure resemblance, fluctuation of the hormone level in blood is caused and producing serious side effects, such as a fall of libido, is known (Jpn.J.Clin.Oncol., 1993, 23 (3), 178-185). As a compound which has a non-steroid frame on the other hand, although acyl anilide derivatives, such as flutamide (Provisional Publication No. 49-81332) and bicalutamide (GB 8221421 and WO 95/19770), are well-known; these do not have an enough anti-androgen operation. Therefore, in the therapy of a prostatic cancer, a combination therapy with LH-RH agonist is common (Nipponrinsho, 1998, 56 (8), 2124-2128). As a compound which has a piperazino cyanophenyl frame The matter with which the matter which has oxytocin and vasopressin acceptor antagonism in ** WO 95/25443 shows 5HT receptor antagonism to WO 96/No. 02525 to DE 4234295 as a biotaxis inhibitor WO 97/2245 is attained to WO98/00402 as manufacture intermediate field of a cell adhesion inhibitor. Although the matter which has an anticancer operation is indicated by WO 98/21648, about the anti-androgen operation, neither indication nor suggestion is carried out at all.

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and NCIPI are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

EFFECT OF THE INVENTION

[Effect of the Invention] It combines with an androgen receptor specifically and this invention compound has a powerful anti-androgen operation. Moreover, there is little effect of the sex hormone on [in blood], and it is a compound useful as a powerful anti-androgen agent. Therefore, this invention compound is useful as the therapy of a prostatic cancer, prostatomegaly, masculinism, a virilism, the baldness, the acne, the seborrhea, etc., or preventive.

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

TECHNICAL PROBLEM

[Problem(s) to be Solved by the Invention] The purpose of this invention is offering the physic containing the new cyanophenyl derivative which has a powerful anti-androgen operation, and its salt permitted pharmaceutically.

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

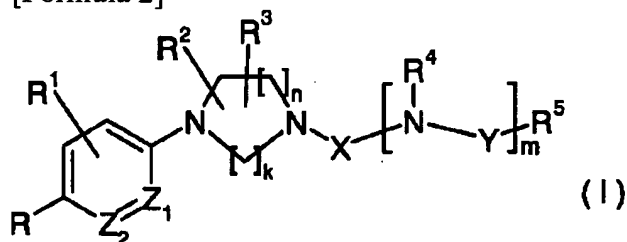
1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

MEANS

[Means for Solving the Problem] When this invention persons inquired wholeheartedly so that they may solve the above-mentioned trouble which accompanies the existing anti-androgen agent, they came to complete header this invention for having the anti-androgen operation with the strong new cyanophenyl derivative which permutation carbamoyl or a permutation sulfamoyl group combined also unexpectedly, and having good oral activity. That is, this invention relates to the physic which makes an active principle the cyanophenyl derivative shown by the following general formula (I), or its salt permitted pharmaceutically.

[0006]

[Formula 2]



(The notation in a formula shows following semantics.)

R: Cyano or nitro group R1: -- hydrogen atom, halogen atom, cyano, halogeno low-grade alkyl, nitroglycerine, carboxyl, low-grade alkyl, and R6-A-, R7-S(O) p-, low-grade alkyl-C(=O)-, or the low-grade alkyl-O-C(=O)- radicals R2 and R3 -- identically [R4:] or it is carbamoyl group and low-grade alkyl-C(=O)- or the low-grade alkyl-O-C(=O)-radical which is different and may be permuted by the hydrogen atom, the low-grade alkyl group, 1, or two low-grade alkyl groups -- R2 and R3 are combined with the carbon atom of the arbitration on a ring.

R5 : Low-grade alkyl and aryl-low-grade alkyl-O-, carboxyl, and low-grade alkyl-O-C(=O)-, the aryl which may have 1, the amide which may be carried out 2 ****s, or the substituent by the low-grade alkyl group, heterocycle, a cycloalkyl radical, or N 5 which R4 and R5 may be united and may have other hetero atoms at R14-low-grade alkyl-O-, however the time of m= 1, or 6 member heterocycle is formed. (R13) R6 with sufficient ** : Halogeno low-grade alkyl, aryl, or N (R9) -- the low-grade alkyl R7:low-grade alkyl which may be permuted by R10, OH, or low-grade alkyl-O-, aryl or N(R11) R12-R8, and R9, R10, R11, R12 and R13 -- identically [R14:] It differs. Or hydrogen, low-grade alkyl, Or aryl, however R6 And R8, R9 And R10, R13 and R14 are united, respectively. Or other hetero atoms Even if had Even if it has the substituent well Good nitrogen-containing cycloalkyl k which can be formed or n: -- the same -- or -- differing -- 1, 2, 3m:0, or 1p:, when a 0, 1, 2A:oxygen atom or NR8X=-C(=O)-, -C(=S)- or -S(O)2-radical Y:association, low-grade alkylene, and -C(=O)- or -S(O)2-radical, however R5 are low-grade alkyl groups ** and Y show radicals other than low-grade alkylene. Z1 or Z2: Differ, and the same or when CH or a nitrogen atom, however R1 are hydrogen atoms, at least one side of R2 and R3 is low-grade alkyl.

[0007] Preferably At the time of m= 0 Physic with which at least one side of R2 and R3 makes an active principle the cyanophenyl derivative shown by the general formula (I) which is low-grade alkyl, or its salt permitted pharmaceutically; preferably Physic which makes an active principle the cyanophenyl derivative shown by the general formula (I) whose R is a cyano group, or its salt permitted pharmaceutically; preferably cycloalkyl radical; R1 -- a halogen atom, cyano, halogeno low-grade alkyl, and nitroglycerine -- or low-grade alkyl-O-;R2 and R3: -- at least one side is low-grade -- an alkyl group;R4:hydrogen atom -- low-grade -- the

aryl which may have the alkyl group, substituent, and heterocycle -- or physis which makes an active principle the cyanophenyl derivative shown by the general formula (I) as which in 2 and n joint; Z1 or Z2 means 1 as for 1; m, and, as for X, both -C(=O)-radical; Y means CH, or its salt permitted pharmaceutically; still more preferably, even if it has the substituent of R5 the substituent of good aryl, heterocycle, or a cycloalkyl radical -- halogen atom, halogeno low-grade alkyl, low-grade alkyl, and low-grade alkyl-O-, low-grade alkyl-S-, low-grade alkyl-S(O)-, and low-grade alkyl-S(O)2- one Or the sulfamoyl which may be permuted by two low-grade alkyls, halogeno low-grade alkyl-O-, cyano, nitroglycerine, oxo-(=O), Even if it permutes by the amino which may be permuted by low-grade alkyl-C(=O)-, aryl-C(=O)-, 1, two low-grade alkyls, low-grade alkyl-C(=O)-, or low-grade alkyl-O-C(=O)-, aryl-O-, amino-O-, and low-grade alkyl Good carbamoyl, carboxyl, and low-grade alkyl-O-C(=O)-, heterocycle Or physis which makes an active principle the salt of cyanophenyl ***** shown by the general formula (I) which is the radical chosen from the group which consists of an OH radical permitted pharmaceutically; most preferably 2R, (5S)-4- (4-cyano-3-trifluoro methylphenyl)-N- (6-methoxy-3-pyridyl) -2, 5-dimethyl piperazine-1-carboxamide; (R [2], 5S)-N-(2-amino pyrimidine-4-IRU)-4-(4-cyano-3-trifluoro methylphenyl)-2, and 5-dimethyl piperazine-1-carboxamide; 2R, (5S)-4- (4-cyano-3-trifluoro methylphenyl) -2, 5-dimethyl-N-(6-trifluoromethyl-3-pyridyl) piperazine-1-carboxamide; (R [2], 5S)-4-(4-cyano-3-trifluoro methylphenyl)-N- (2-fluoro-4-pyridyl) -2, 5-dimethyl piperazine-1-carboxamide; (2R, 5S) The compound chosen from the -N-(2-BUROMO-4-pyridyl)-4-(4-cyano-3-trifluoro methylphenyl)-2 and 5-dimethyl piperazine-1-carboxamide Or physis which makes an active principle the salt permitted pharmaceutically;

[0008] Furthermore, it is the therapy agent of the disease from which the androgen which makes an active principle preferably the cyanophenyl derivative shown by the general formula (I) or its salt permitted pharmaceutically serves as an exacerbation factor, and they are a prostatic cancer, prostatomegaly, masculinism, a virilism, the baldness, the acne, the seborrhea, etc. as a disease from which the androgen serves as an exacerbation factor. It is a physis constituent for the therapy of the prostatic cancer which makes an active principle most preferably the cyanophenyl derivative shown by the general formula (I), or its salt permitted pharmaceutically, and prostatomegaly.

[0009]

[Embodiment of the Invention] It is as follows when the compound shown by the general formula (I) is explained further. In the definition of the general formula of this specification, especially the vocabulary that "low-grade" Becomes unless it refuses means the straight chain whose carbon numbers are 1 thru/or six pieces, or the chain of the letter of branching. R2 or R3 is combined with the same or a different carbon atom of the arbitration on the saturation ring containing two nitrogen atoms. It passes. the aryl which may have the substituent -- a terrorism ring or a cycloalkyl radical You may have 1 thru/or three substituents on the ring. Preferably halogen atom, halogeno low-grade alkyl, low-grade alkyl, and low-grade alkyl-O-, low-grade alkyl-S-, low-grade alkyl-S(=O)-, and low-grade alkyl-S (O) -- the sulfamoyl which may be permuted by 2, -, 1, or two low-grade alkyls, and halogeno low-grade alkyl-O- Cyano, nitroglycerine, oxo-(=O), Even if it permutes by the amino which may be permuted by low-grade alkyl-C(=O)-, aryl-C(=O)-, 1, two low-grade alkyls, low-grade alkyl-C(=O)-, or low-grade alkyl-O-C(=O)-, aryl-O-, amino-O-, and low-grade alkyl It is the heterocycle or the OH radical which may have good carbamoyl, carboxyl, and low-grade alkyl-O-C(=O)- and a substituent. "Low-grade alkyl" has the desirable low-grade alkyl group of the carbon numbers 1-6 of the shape of the shape of a straight chain, and branching, for example, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, n-hexyl, etc. are raised. As for the substituent of low-grade alkyl group-O- which may have a substituent, substituents, such as an aryl group, are mentioned. The low-grade alkylene group of the carbon numbers 1-6 of the shape of the shape of a straight chain and branching is desirable, for example, methylene, ethylene, a propylene, an isopropanal pyrene, a butylene, pentamethylene, hexamethylene, etc. are raised, and "low-grade alkylene" is the alkylene of carbon numbers 1-3 preferably. The aromatic series carbon hydrogen radical of "aryl" of carbon numbers 6-12 is desirable, for example, phenyl, alpha-naphthyl, beta-naphthyl, biphenyl, etc. are raised. Furthermore, the thing of a carbon number 6-10 is desirable. As a "halogen atom", a fluorine, chlorine, a bromine, or an iodine atom is raised.

[0010] The above-mentioned C1-6 alkyl group of the low-grade alkyl group of "halogeno low-grade alkyl" is desirable. As halogeno C1-6 alkyl group for example 2 Fluoro methyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, chloro methyl, dichloro methyl, TORIKURORO methyl, 2-fluoro ethyl, 2, and 2-difluoro ethyl, 2 and 2, 2-trifluoro ethyl, 2-chloro ethyl, 2, and 2-dichloro ethyl, 2, 2-trichloroethyl, 2-BUROMO ethyl, 2-iodine ethyl, etc. are

raised, and trifluoromethyl is desirable. A "cycloalkyl radical" has desirable 3-8 member alicyclic hydrocarbon radical which consists of carbon numbers 3-10, for example, cyclo propyl, cyclo butyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl one, cyclo octyl, etc. are raised. 5 or 6 member hetero aryl group or saturation heterocycle which contains with "heterocycle" the hetero atom 1 chosen from a nitrogen atom, an oxygen atom, or a sulfur atom thru/or four pieces,

* NOTICES *

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

EXAMPLE

[Example] Example 1 Rat The venter prostate gland was extracted from the 20-weeks old male Wistar rat 24 hours after [of the evaluation (1) rat prostate gland cytoplasm fractionation of the avidity to an androgen receptor] preparation testis extraction. At long-intervals alignment separation of the supernatant liquid was carried out for 223,000xg 60 minutes at the pan after homogenization and 800xg 20-minute alignment separation at long intervals, supernatant liquid was collected, and cytoplasm fractionation was obtained. (2) It is a rat about what prepared [ml] the cytoplasm fractionation obtained by measurement (1) of the specific binding of 3H-MIBORERON to a prostate gland cytoplasm androgen receptor in 1mg /by protein concentration. It considered as the androgen receptor solution. Rat They are 3H-MIBORERON and triamcinolone in 400micro of androgen receptor solutions 1. In addition, the last capacity was set to 0.5ml so that it might become 1nM, 1microM, and 5% by the last concentration about acetate and dimethyl sulfoxide (DMSO), respectively. 0.05% after putting at 4 degrees C for 18 hours Dextran - T70 and 0.5% Darko After having added 500micro of solutions 1 containing G-60, mixing and putting for 15 minutes at 4 degrees C, centrifugal separation was carried out and supernatant liquid was collected. It is a biotechnology flow in 600micro of collected supernatant liquid 1. 5ml is added, radioactivity is measured after mixing, and it is a rat. The total amount of association of 3H-MIBORERON to an androgen receptor was calculated. In addition, the amount of nonspecific association asked for the DMSO solution which contains MIBORERON of a non-indicator instead of the above-mentioned DMSO like the above so that the non-indicator MIBORERON last concentration might be set to 40microM. It considered as the amount of specific bindings which combined the difference of the total amount of association, and the amount of nonspecific association with the androgen receptor.

[0071]

JPO and NCIPI are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

JPO and NCIPI are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

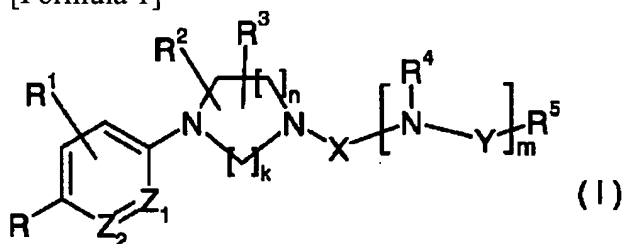
- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.**** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] Physic which makes an active principle the cyanophenyl derivative shown by the following general formula (I), or its salt permitted pharmaceutically.

[Formula 1]



(The notation in a formula shows following semantics.)

R: Cyano or nitro group R1: -- hydrogen atom, halogen atom, cyano, halogeno low-grade alkyl, nitroglycerine, carboxyl, low-grade alkyl, and R6-A-, R7-S(O) p-, low-grade alkyl-C(=O)-, or the low-grade alkyl-O-C(=O)- radicals R2 and R3 -- identically [R4:] or it is carbamoyl group and low-grade alkyl-C(=O)- or the low-grade alkyl-O-C(=O)-radical which is different and may be permuted by the hydrogen atom, the low-grade alkyl group, 1, or two low-grade alkyl groups -- R2 and R3 are combined with the carbon atom of the arbitration on a ring.

R5 : Low-grade alkyl and aryl-low-grade alkyl-O-, carboxyl, and low-grade alkyl-O-C(=O)-, the aryl which may have 1, the amide which may be carried out 2 ****s, or the substituent by the low-grade alkyl group, heterocycle, a cycloalkyl radical, or N 5 which R4 and R5 may be united and may have other hetero atoms at R14-low-grade alkyl-O-, however the time of m= 1, or 6 member heterocycle is formed. (R13) R6 with sufficient ** : Halogeno low-grade alkyl, aryl, or N (R9) -- the low-grade alkyl R7:low-grade alkyl which may be permuted by R10, OH, or low-grade alkyl-O-, aryl or N(R11) R12-R8, and R9, R10, R11, R12 and R13 -- identically [R14:] It differs. Or hydrogen, low-grade alkyl, Or aryl, however R6 And R8, R9 And R10, R13 and R14 are united, respectively. Or other hetero atoms Even if had Even if it has the substituent well Good nitrogen-containing cycloalkyl k which can be formed or n: -- the same -- or -- differing -- 1, 2, 3m:0, or 1p:, when a 0, 1, 2A:oxygen atom or NR8X=-C(=O)-, -C(=S)- or -S(O)2-radical Y:association, low-grade alkylene, and -C(=O)- or -S(O)2-radical, however R5 are low-grade alkyl groups ** and Y show radicals other than low-grade alkylene. Z1 or Z2: Differ, and the same or when CH or a nitrogen atom, however R1 are hydrogen atoms, at least one side of R2 and R3 is low-grade alkyl.

[Claim 2] The anti-androgen agent which makes physic according to claim 1 an active principle [claim 3] The therapy or preventive of a disease in which the androgen which makes physic according to claim 1 an active principle participates as an exacerbation factor.

[Translation done.]

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-328938
(43)Date of publication of application : 27.11.2001

(51)Int.Cl.

A61K 31/417
A61K 31/498
A61K 31/498
A61K 31/497
A61K 31/508
A61K 31/551
A61P 5/28
A61P 13/08
A61P 17/08
A61P 17/10
A61P 17/14
A61P 35/00
// C07D233/02
C07D241/04
C07D241/24
C07D243/08
C07D401/04
C07D401/06
C07D401/12
C07D401/14
C07D403/12
C07D405/12
C07D409/12
C07D417/12

(21)Application number : 2001-069833
(22)Date of filing : 13.03.2001

(71)Applicant : YAMANOUCHI PHARMACEUT CO LTD
(72)Inventor : TANIGUCHI NOBUAKI
KINOYAMA ISAO
KAMIKUBO TAKASHI
TOYOSHIMA HIROSHI
MITSUMIZU KIYOTOMO
KAWANAMI EIJI
IMAMURA MASAKAZU
MORITOMO HIROYUKI
MATSUMURA AKIRA
HIRANO SUKEAKI
MIYAZAKI YOJI
NOZAWA SHIGENORI
OKADA MINORU
KAMITOKU HIROSHI
OTA MITSUAKI

(30)Priority

Priority number : 2000075008 Priority date : 17.03.2000 Priority country : JP

(54) PHARMACEUTICAL CONTAINING CYANOPHENYL DERIVATIVE AS ACTIVE INGREDIENT

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a pharmaceutical containing a cyanophenyl derivative as an active ingredient which exhibits antiandrogen activity and is useful in the prophylaxis or treatment for prostatic cancer, prostatic hypertrophy or the like.
SOLUTION: This cyanophenyl derivative consists of a piperazino substituted new cyanophenyl derivative of which the substituted carbamoyl or substituted sulfamoyl group bearing an aryl or heterocyclic ring or the like that may have a substituent is combined with a nitrogen atom on a piperazine ring. This compound exhibits antiandrogen activity and is useful in the prophylaxis or treatment for prostatic cancer, prostatic hypertrophy or the like.

LEGAL STATUS

6/9/3

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI

(c) 2003 Thomson Derwent. All rts. reserv.

014354221 **Image available**

WPI Acc No: 2002-174922/ 200223

XRAM Acc No: C02-054699

Medicament comprising cyanophenyl derivatives, useful as anti-androgen agents for treatment or prevention of e.g. prostatic cancer or prostatic hypertrophy

Patent Assignee: YAMANOUCHI PHARM CO LTD (YAMA)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 2001328938	A	20011127	JP 200169833	A	20010313	200223 B

Priority Applications (No Type Date): JP 200075008 A 20000317

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
JP 2001328938	A		33	A61K-031/417	

Abstract (Basic): JP 2001328938 A

NOVELTY - A medicament comprises a cyanophenyl derivative or its pharmaceutically acceptable salt as an active ingredient.

DETAILED DESCRIPTION - A medicament comprises a cyanophenyl derivative of formula (I) or its pharmaceutically acceptable salt as an active ingredient.

R=cyano or nitro;

R1=H, halogen, cyano, halogenated lower alkyl, nitro, carboxyl, lower alkyl, R6-X-, R7-S(O)p-, lower alkyl-C(=O)-, or lower alkyl-O-C(=O)-;

R2-R4=independently H, lower alkyl, carbamoyl optionally mono- or di-substituted with lower alkyl, lower alkyl-C(=O)-, or lower alkyl-O-C(=O)-;

R5=lower alkyl, aryl-lower alkyl-O-, carboxyl, lower alkyl-O-C(=O)-, amide optionally mono- or di-substituted with lower alkyl, or aryl, heterocyclic, cycloalkyl or N(R13)R14-lower alkyl-O- which is optionally substituted; or

when m=1, R4 + R5=5- or 6-membered hetero ring;

R6=halogenated lower alkyl, aryl, or lower alkyl optionally substituted with N(R9) (R10), OH or lower alkyl-O-;

R7=lower alkyl, aryl, or N(R11)R12-;

R8-R14=H, lower alkyl, or aryl; R6 + R8, R9 + R10, or R13 + R14 may form nitrogen-containing cycloalkyl;

k or n=independently 1, 2 or 3;

m=0 or 1;

p=0, 1 or 2;

A=O, or NR8;

X=-C(=O)-, -C(=S)-, or -S(O)2-;

Y=single bond, lower alkylene, -C(=O)-, or -S(O)2-; when R5=lower alkyl, Y is not lower alkylene;

Z1 or Z2=independently CH or N; and

when R1=H, at least one of R2 and R3=lower alkyl.

ACTIVITY - Cytostatic; Antitumor.

MECHANISM OF ACTION - Anti-androgen agents; androgen inhibitors.

USE - The medicament is useful as an anti-androgen agent which is used for treatment or prevention of prostatic cancer or prostatic

hypertrophy.

ADVANTAGE - The compound specifically binds to androgen receptor and has strong anti-androgen action with less effects on sexual hormones in blood.

pp; 33 DwgNo 0/0

Title Terms: MEDICAMENT; COMPRISE; CYANOPHENYL; DERIVATIVE; USEFUL; ANTI; ANDROGENIC; AGENT; TREAT; PREVENT; PROSTATE; CANCER; PROSTATE; HYPERTROPHY

Derwent Class: B02

International Patent Class (Main): A61K-031/417

International Patent Class (Additional): A61K-031/495; A61K-031/496; A61K-031/497; A61K-031/506; A61K-031/551; A61P-005/28; A61P-013/08; A61P-017/08; A61P-017/10; A61P-017/14; A61P-035/00; C07D-233/02; C07D-241/04; C07D-241/24; C07D-243/08; C07D-401/04; C07D-401/06; C07D-401/12; C07D-401/14; C07D-403/12; C07D-405/12; C07D-409/12; C07D-417/12

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B07-D04C; B07-D09; B07-D10; B07-D11; B07-D12; B07-D13; B07-H; B14-D02; B14-D02A; B14-H01; B14-N07A

Chemical Fragment Codes (M2):

01 F011 F012 F014 F015 F553 G013 G015 G100 H1 H141 H2 H201 H211 H6 H601 H641 H685 K0 L1 L143 L4 L432 M210 M211 M240 M282 M311 M321 M344 M353 M391 M413 M510 M521 M532 M540 M781 M904 M905 P631 P633 RA1PF1-K RA1PF1-T RA1PF1-U

02 C116 C316 D010 D020 D040 F010 F011 F012 F013 F014 F015 F016 F017 F019 F021 F029 F431 F500 F523 F530 F543 F553 F560 G010 G013 G015 G019 G020 G021 G029 G030 G040 G050 G100 G111 G112 G113 G221 G299 G553 G563 H100 H102 H103 H141 H181 H2 H211 H212 H213 H321 H322 H341 H342 H401 H481 H581 H592 H594 H600 H621 H641 H681 H682 H683 J011 J012 J013 J014 J111 J131 J171 J191 J193 J211 J212 J231 J271 J311 J312 J331 J332 J351 J371 J372 J390 J581 J582 J583 J598 K340 K351 K352 K353 K399 K431 K432 K442 L142 L143 L199 L410 L420 L432 L450 L463 L471 L550 L560 L640 L650 L943 L999 M121 M122 M123 M124 M125 M129 M131 M142 M143 M147 M149 M150 M210 M211 M212 M213 M214 M215 M216 M220 M221 M222 M223 M224 M225 M226 M231 M232 M233 M240 M261 M262 M271 M272 M273 M280 M281 M282 M283 M311 M312 M313 M314 M315 M316 M320 M321 M322 M323 M331 M332 M333 M334 M340 M342 M343 M344 M349 M353 M362 M373 M381 M383 M391 M392 M412 M413 M510 M511 M521 M522 M523 M530 M531 M532 M533 M540 M541 M781 M904 M905 P631 P633 0058-55802-K 0058-55802-T 0058-55802-U 00035 00346 00347 00402 00403 07791

03 C116 C316 F011 F012 F013 F014 F015 F016 F017 F018 F019 F021 F029 F431 F500 F523 F530 F543 F553 F560 G010 G013 G015 G019 G020 G021 G029 G040 G100 G111 G112 G221 G299 H100 H102 H103 H141 H181 H2 H212 H213 H321 H322 H341 H342 H401 H481 H581 H592 H594 H600 H621 H641 H681 H682 H683 J011 J012 J013 J111 J131 J191 J193 J211 J212 J231 J311 J312 J331 J390 J521 J581 J582 J583 J598 K0 K352 K353 K399 K431 K432 K441 K442 L142 L143 L199 L420 L432 L640 L650 L941 L943 L970 L999 M121 M122 M123 M124 M125 M129 M131 M142 M143 M147 M150 M210 M211 M212 M213 M214 M215 M216 M220 M221 M222 M223 M224 M225 M226 M231 M232 M233 M240 M261 M262 M271 M272 M273 M280 M281 M282 M283 M311 M312 M313 M314 M315 M316 M320 M321 M322 M331 M332 M333 M334 M340 M342 M343 M344 M349 M353 M362 M381 M383 M391 M392 M413 M510 M522 M523 M530 M531 M532 M533 M540 M781 M904 M905 P631 P633 0058-55803-K 0058-55803-T 0058-55803-U 00035 00346 00347 00402 00403 07791

04 C116 C316 D010 D020 D040 F010 F011 F012 F013 F014 F015 F016 F017

F019 F021 F029 F431 F500 F523 F530 F543 F553 F560 G010 G013 G015
G019 G020 G021 G029 G030 G040 G050 G100 G111 G112 G113 G221 G299
G553 G563 H100 H102 H103 H141 H142 H181 H182 H2 H201 H211 H212 H213
H321 H322 H341 H342 H401 H481 H581 H582 H592 H594 H600 H621 H641
H681 H682 H683 J011 J012 J013 J014 J111 J131 J171 J191 J193 J211
J212 J231 J271 J311 J312 J321 J331 J332 J341 J351 J361 J371 J372
J390 J581 J582 J583 J598 K0 K340 K351 K352 K353 K399 K431 K432 K442
K620 K699 K810 K830 K899 L142 L143 L199 L410 L420 L431 L432 L450
L462 L463 L471 L499 L531 L532 L560 L599 L640 L650 L699 L943 L999
M121 M122 M123 M124 M125 M129 M131 M142 M143 M147 M150 M210 M211
M212 M213 M214 M215 M216 M220 M221 M222 M223 M224 M225 M226 M231
M232 M233 M240 M261 M262 M271 M272 M273 M280 M281 M282 M283 M311
M312 M313 M314 M315 M316 M320 M321 M322 M323 M331 M332 M333 M334
M340 M342 M343 M344 M349 M353 M362 M373 M381 M383 M391 M392 M393
M412 M413 M510 M511 M521 M522 M523 M530 M531 M532 M533 M540 M541
M781 M904 M905 P631 P633 0058-55801-K 0058-55801-T 0058-55801-U
00035 00346 00347 00402 00403 07791

05 C116 C316 D010 D020 D040 F010 F011 F012 F013 F014 F015 F016 F019
F021 F029 F431 F500 F523 F530 F543 F553 F560 G010 G013 G015 G019
G020 G021 G029 G030 G040 G050 G100 G111 G112 G113 G221 G299 G553
G563 H100 H102 H103 H141 H181 H2 H211 H212 H213 H321 H322 H341 H342
H401 H481 H581 H592 H594 H600 H621 H641 H681 H682 H683 J011 J012
J013 J014 J111 J131 J171 J191 J193 J211 J212 J231 J271 J311 J312
J331 J332 J351 J371 J372 J390 J581 J582 J583 J598 K340 K351 K352
K353 K399 K431 K432 K442 L142 L143 L199 L410 L420 L432 L450 L463
L471 L550 L560 L640 L650 L943 L999 M121 M122 M123 M124 M125 M129
M131 M142 M143 M147 M149 M150 M210 M211 M212 M213 M214 M215 M216
M220 M221 M222 M223 M224 M225 M226 M231 M232 M233 M240 M261 M262
M271 M272 M273 M280 M281 M282 M283 M311 M312 M313 M314 M315 M316
M320 M321 M322 M323 M331 M332 M333 M334 M340 M342 M343 M344 M349
M353 M362 M373 M381 M383 M391 M392 M412 M413 M510 M511 M521 M522
M523 M530 M531 M532 M533 M540 M541 M781 M904 M905 P631 P633
0058-55805-K 0058-55805-T 0058-55805-U 00035 00346 00347 00402 00403
07791

06 C116 C316 F011 F012 F013 F014 F015 F016 F018 F019 F021 F029 F431
F500 F523 F530 F543 F553 F560 G010 G013 G015 G019 G020 G021 G029
G040 G100 G111 G112 G221 G299 H100 H102 H103 H141 H181 H2 H212 H213
H321 H322 H341 H342 H401 H481 H581 H592 H594 H600 H621 H641 H681
H682 H683 J011 J012 J013 J111 J131 J191 J193 J211 J212 J231 J311
J312 J331 J390 J521 J581 J582 J583 J598 K0 K352 K353 K399 K431 K432
K441 K442 L142 L143 L199 L420 L432 L640 L650 L941 L943 L970 L999
M121 M122 M123 M124 M125 M129 M131 M142 M143 M147 M150 M210 M211
M212 M213 M214 M215 M216 M220 M221 M222 M223 M224 M225 M226 M231
M232 M233 M240 M261 M262 M271 M272 M273 M280 M281 M282 M283 M311
M312 M313 M314 M315 M316 M320 M321 M322 M331 M332 M333 M334 M340
M342 M343 M344 M349 M353 M362 M381 M383 M391 M392 M413 M510 M522
M523 M530 M531 M532 M533 M540 M781 M904 M905 P631 P633 0058-55806-K
0058-55806-T 0058-55806-U 00035 00346 00347 00402 00403 07791

07 C116 C316 D010 D020 D040 F010 F011 F012 F013 F014 F015 F016 F019
F021 F029 F431 F500 F523 F530 F543 F553 F560 G010 G013 G015 G019
G020 G021 G029 G030 G040 G050 G100 G111 G112 G113 G221 G299 G553
G563 H100 H102 H103 H141 H142 H181 H182 H2 H201 H211 H212 H213 H321
H322 H341 H342 H401 H481 H581 H582 H592 H594 H600 H621 H641 H681
H682 H683 J011 J012 J013 J014 J111 J131 J171 J191 J193 J211 J212
J231 J271 J311 J312 J321 J331 J332 J341 J351 J361 J371 J372 J390
J581 J582 J583 J598 K0 K340 K351 K352 K353 K399 K431 K432 K442 K620
K699 K810 K830 K899 L142 L143 L199 L410 L420 L431 L432 L450 L462

L463 L471 L499 L531 L532 L560 L599 L640 L650 L699 L943 L999 M121
M122 M123 M124 M125 M129 M131 M142 M143 M147 M150 M210 M211 M212
M213 M214 M215 M216 M220 M221 M222 M223 M224 M225 M226 M231 M232
M233 M240 M261 M262 M271 M272 M273 M280 M281 M282 M283 M311 M312
M313 M314 M315 M316 M320 M321 M322 M323 M331 M332 M333 M334 M340
M342 M343 M344 M349 M353 M362 M373 M381 M383 M391 M392 M393 M412
M413 M510 M511 M521 M522 M523 M530 M531 M532 M533 M540 M541 M781
M904 M905 P631 P633 0058-55804-K 0058-55804-T 0058-55804-U 00035
00346 00347 00402 00403 07791

08 C116 C316 D010 D020 D040 F010 F011 F012 F013 F014 F015 F016 F017
F019 F021 F029 F431 F500 F523 F530 F543 F553 F560 G010 G013 G015
G019 G020 G021 G029 G030 G040 G050 G100 G111 G112 G113 G221 G299
G553 G563 H100 H102 H103 H141 H181 H2 H211 H212 H213 H321 H322 H341
H342 H401 H481 H581 H592 H594 H600 H621 H641 H681 H682 H683 J011
J012 J013 J014 J111 J131 J171 J191 J193 J211 J212 J231 J271 J311
J312 J331 J332 J351 J371 J372 J390 J581 J582 J583 J598 K340 K351
K352 K353 K399 K431 K432 K442 L142 L143 L199 L410 L420 L432 L450
L463 L471 L550 L560 L640 L650 L943 L999 M121 M122 M123 M124 M125
M129 M131 M142 M143 M147 M149 M150 M210 M211 M212 M213 M214 M215
M216 M220 M221 M222 M223 M224 M225 M226 M231 M232 M233 M240 M261
M262 M271 M272 M273 M280 M281 M282 M283 M311 M312 M313 M314 M315
M316 M320 M321 M322 M323 M331 M332 M333 M334 M340 M342 M343 M344
M349 M353 M362 M373 M381 M383 M391 M392 M412 M413 M510 M511 M521
M522 M523 M530 M531 M532 M533 M540 M541 M781 M904 M905 P631 P633
0058-55808-K 0058-55808-T 0058-55808-U 00035 00346 00347 00402 00403
07791

09 C116 C316 F011 F012 F013 F014 F015 F016 F017 F018 F019 F021 F029
F431 F500 F523 F530 F543 F553 F560 G010 G013 G015 G019 G020 G021
G029 G040 G100 G111 G112 G221 G299 H100 H102 H103 H141 H181 H2 H212
H213 H321 H322 H341 H342 H401 H481 H581 H592 H594 H600 H621 H641
H681 H682 H683 J011 J012 J013 J111 J131 J191 J193 J211 J212 J231
J311 J312 J331 J390 J521 J581 J582 J583 J598 K0 K352 K353 K399 K431
K432 K441 K442 L142 L143 L199 L420 L432 L640 L650 L941 L943 L970
L999 M121 M122 M123 M124 M125 M129 M131 M142 M143 M147 M150 M210
M211 M212 M213 M214 M215 M216 M220 M221 M222 M223 M224 M225 M226
M231 M232 M233 M240 M261 M262 M271 M272 M273 M280 M281 M282 M283
M311 M312 M313 M314 M315 M316 M320 M321 M322 M331 M332 M333 M334
M340 M342 M343 M344 M349 M353 M362 M381 M383 M391 M392 M413 M510
M522 M523 M530 M531 M532 M533 M540 M781 M904 M905 P631 P633
0058-55809-K 0058-55809-T 0058-55809-U 00035 00346 00347 00402 00403
07791

10 C116 C316 D010 D020 D040 F010 F011 F012 F013 F014 F015 F016 F017
F019 F021 F029 F431 F500 F523 F530 F543 F553 F560 G010 G013 G015
G019 G020 G021 G029 G030 G040 G050 G100 G111 G112 G113 G221 G299
G553 G563 H100 H102 H103 H141 H142 H181 H182 H2 H201 H211 H212 H213
H321 H322 H341 H342 H401 H481 H581 H582 H592 H594 H600 H621 H641
H681 H682 H683 J011 J012 J013 J014 J111 J131 J171 J191 J193 J211
J212 J231 J271 J311 J312 J321 J331 J332 J341 J351 J361 J371 J372
J390 J581 J582 J583 J598 K0 K340 K351 K352 K353 K399 K431 K432 K442
K620 K699 K810 K830 K899 L142 L143 L199 L410 L420 L431 L432 L450
L462 L463 L471 L499 L531 L532 L560 L599 L640 L650 L699 L943 L999
M121 M122 M123 M124 M125 M129 M131 M142 M143 M147 M150 M210 M211
M212 M213 M214 M215 M216 M220 M221 M222 M223 M224 M225 M226 M231
M232 M233 M240 M261 M262 M271 M272 M273 M280 M281 M282 M283 M311
M312 M313 M314 M315 M316 M320 M321 M322 M323 M331 M332 M333 M334
M340 M342 M343 M344 M349 M353 M362 M373 M381 M383 M391 M392 M393
M412 M413 M510 M511 M521 M522 M523 M530 M531 M532 M533 M540 M541

M781 M904 M905 P631 P633 0058-55807-K 0058-55807-T 0058-55807-U
00035 00346 00347 00402 00403 07791

Ring Index Numbers: ; 00035; 00346; 00347; 00402; 00403; 07791; 00035;
00346; 00347; 00402; 00403; 07791; 00035; 00346; 00347; 00402; 00403;
07791; 00035; 00346; 00347; 00402; 00403; 07791; 00035; 00346; 00347;
00402; 00403; 07791; 00035; 00346; 00347; 00402; 00403; 07791; 00035;
00346; 00347; 00402; 00403; 07791; 00035; 00346; 00347; 00402; 00403;
07791; 00035; 00346; 00347; 00402; 00403; 07791

Specific Compound Numbers: RA1PF1-K; RA1PF1-T; RA1PF1-U

Generic Compound Numbers: 0058-55802-K; 0058-55802-T; 0058-55802-U;
0058-55803-K; 0058-55803-T; 0058-55803-U; 0058-55801-K; 0058-55801-T;
0058-55801-U; 0058-55805-K; 0058-55805-T; 0058-55805-U; 0058-55806-K;
0058-55806-T; 0058-55806-U; 0058-55804-K; 0058-55804-T; 0058-55804-U;
0058-55808-K; 0058-55808-T; 0058-55808-U; 0058-55809-K; 0058-55809-T;
0058-55809-U; 0058-55807-K; 0058-55807-T; 0058-55807-U

Key Word Indexing Terms:

01 281798-1-0-0-CL, USE 0058-55802-CL, USE 0058-55803-CL, USE
0058-55801-CL, USE 0058-55805-CL, USE 0058-55806-CL, USE
0058-55804-CL, USE 0058-55808-CL, USE 0058-55809-CL, USE
0058-55807-CL, USE